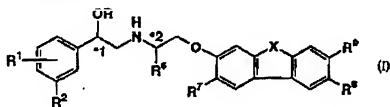




<p>(51) 国際特許分類 C07C 311/37, 311/08, 311/13, 307/10, C07D 209/88, 307/91, 333/76, A61K 31/40, 31/34, 31/38, 31/135, 31/18, 31/165 // C07M 7:00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/25311</p> <p>(43) 国際公開日 1997年7月17日(17.07.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03689</p> <p>(22) 国際出願日 1996年12月18日(18.12.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/2576 1996年1月10日(10.01.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 組化工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 三好持郎(MIYOSHI, Shiro)[JP/JP] 〒416 静岡県富士市五貫島843-8 Shizuoka, (JP) 小川行平(OGAWA, Kohei)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市東大場2丁目24-12 Shizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 井理士 小林和憲(KOBAYASHI, Kazunori) 〒170 東京都豊島区北大塚2丁目25番1号 太陽生命大塚ビル3階 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</p>		
<p>(54) 発明の名称 新規な3環性化合物及びそれらを含む医薬組成物</p>		
<p>(21) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I) or salts thereof, a process for producing the same, and intermediates thereof, wherein R represents hydrogen or methyl; R¹ represents hydrogen, halogeno, hydroxy, benzyloxy, amino, or hydroxymethyl; R² represents hydrogen, hydroxymethyl, NHR³, SO₂NR⁴, or nitro; R⁵ represents hydrogen or lower alkyl; and X represents nitrogen, oxygen, sulfur, or methylene, provided that when X represents nitrogen, oxygen, or sulfur, then R⁵ represents hydrogen, one of R¹ and R² represents hydrogen, and the other thereof represents hydrogen, amino, acetyl amino, or hydroxy, and when X represents methylene, then R⁷ and R⁸ each represents hydrogen and R⁹ represents hydrogen, amino, etc. They have a β-3 adrenaline receptor agonist and are useful as drugs for the treatment and prevention of diabetes, obesity, hyperlipemia, etc.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		

(57) 要約

一般式(1)



[式中、Rは水素またはメチル基、R¹は水素、ハロゲン、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基、R²は水素、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴またはニトロ基、R⁶は水素あるいは低級アルキル基を示す。Xは窒素、酸素、硫黄またはメチレン基を示し、Xが窒素、酸素または硫黄の場合はR⁷は水素で、R⁸あるいはR⁹のいずれか一方が水素で、他方は水素、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。Xがメチレン基の場合はR⁷およびR⁸はいずれも水素で、R⁹は水素、アミノ基等を示す。]で表される化合物またはその塩であって、β 3アドレナリンセブター作動活性を有し、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬等の治療および予防に用いられる医薬に有用な化合物、その製造法およびその中間体。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LT	リトアニア	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BB	バハマ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GU	グアタマラ	MK	マケドニア	TD	チャド
BJ	ベナン	HN	ホンジュラス	ML	マリ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
BS	バハマ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	JP	日本	MX	メキシコ	TR	トルニダード・トバゴ
CA	カナダ	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CC	ココス諸島	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	US	アメリカ合衆国
CG	コンゴ	KW	クウェート	PL	ポーランド	UY	ウルグアイ
CH	スイス	LA	ラオス	PT	ポルトガル	VN	ベトナム
CI	コートジボワール	LC	セントクリストファー・ネイビス	RO	ルーマニア		
CM	カメルーン						
CN	中国						
CZ	チェコ共和国						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明 細 書

新規な3環性化合物及びそれらを含む医薬組成物

産業上の利用分野

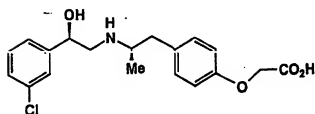
本発明は、新規な3環性化合物及びそれら3環性化合物を含有する医薬組成物に関する。

従来の技術

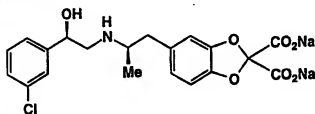
従来、 β アドレナリンレセプターは、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ の2種類に分類され、 $\beta 1$ の刺激は、拍動数の増加、 $\beta 2$ の刺激は、平滑筋組織の弛緩を誘起し、血圧を低下させると考えられてきた。Arch等は、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 作用が非常に少なく、脂肪細胞の脂肪分解を促進する化合物を見出し、第3のレセプターの存在を明らかにした(ネイチャー、1984年、309巻、163頁Nature 309, p163-165 (1984))。その後、その1次構造も明らかとなり(E morineら サイエンス、1989年、245巻、1118頁、Science 1989, vol. 245, p1118-1121)、 $\beta 3$ と命名された。

更に最近では、 $\beta 3$ 作動活性を有する化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患、うつ病の予防治療薬として有用であることが示されている(In t. J. Obesity 8 (Suppl. 1), p93-102 (1984)、Nature 309, p163-165 (1984)、USP5120766、Brit. J. Pharmacol. 103, p1351-1356 (1991)、Eur. J. Pharmacol. 219, p193-201 (1992))。

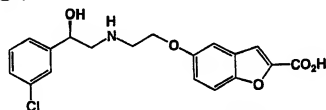
従来、 $\beta 3$ に関係する化合物としてEP023385や文献(Drugs of the future vol. 16, p797-800 (1991))に記載された下記の構造式



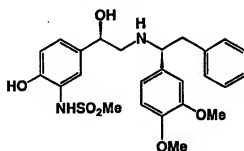
を有する化合物 (BRL 37344)、また EP 0455006 や文献 (J. Med. Chem. vol. 35, p 3081-3084 (1992)) に記載された下記の構造式



を有する化合物 (CL 316, 243)、または WO 9429290 に記載された下記の構造式

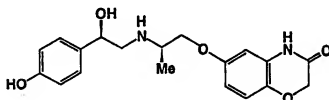


を有する化合物、また EP 0659737 には種々の化合物が記載されているが、たとえば、その明細書実施例 1 には下記の構造式



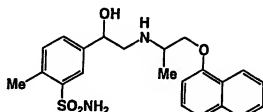
が例示されている。しかしながら、これらは本発明の化合物と明らかに構造を異にするものである。

また、心拍数増加作用、心筋収縮力増強作用および抗肥満作用がある化合物として、EP 1 7 1 7 0 2に記載の下記の構造式

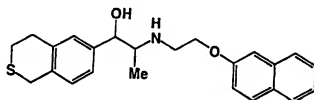


を有する化合物が知られているが、この化合物は心臓へ作用する化合物であり、本発明化合物とは構造が異なり、かつ心臓への作用が強いという点で異なる。

さらに、 α 、 β 遮断作用、即ち血圧降下作用を有する化合物として、特開昭 55-53262号、特開昭 58-41860号に記載された下記の構造式



を有する化合物が知られ、また、血管拡張作用を有する化合物として、ドイツ特許 DE 2 6 5 1 5 7 2 に記載された下記の構造式



を有する化合物があるが、本発明化合物と構造及び用途が相違するものである。

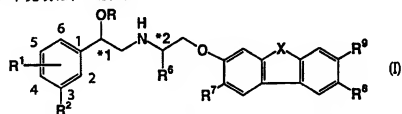
発明が解決しようとする課題

新規かつ有用な、糖尿病、肥満、または高脂血症等の β 3関連疾患の治療および予防に用いられる医薬の提供が、従来より求められていた。

課題を解決するための手段

上記課題を解決するために、本発明者らは種々の化合物を合成し、その活性の研究をした結果、下記の一般式（I）で示される新規な3環性化合物が、 β 3作動活性を有し、血糖低下作用、脂肪分解作用を有することを確認し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、一般式（I）



〔式中、Rは水素原子またはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R⁵またはニトロ基を示す。但し、R²は水素原子、メチル基、SO₂R⁶、ホルミル基またはCONHR⁷を示し、R⁶は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁸R⁹を示す。また、R⁴およびR⁵は同一かもしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁷は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R⁸は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R⁸は水素原子で、R⁷あるいはR⁹のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷およびR⁹はいずれも水素原子で、R⁸は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1は、不斉炭素原子を示し、*2は、R⁶が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物またはその塩である。

本発明において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を挙げることができるが、この内フッ素原子と塩素原子が好

ましい例として挙げられる。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルが挙げられる。

Rは水素原子であることが好ましい。また、より選択性を有することから、Rとしてメチル基であることも好ましい。

R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基であるが、この内R¹が水素原子である一般式(I)の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R¹がアミノ基またはヒドロキシメチル基である一般式(I)の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R¹がハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基である一般式(I)の化合物も好ましい例として挙げられる。

またR²は、水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R^{4'}またはニトロ基であるが、この内R²が水素原子である一般式(I)の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R²がヒドロキシメチル基またはニトロ基である一般式(I)の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R²がNH R³またはSO₂NR⁴R^{4'}である一般式(I)の化合物が好ましい例として挙げられる。上記NHR³におけるR³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶であるが、特にNHR³としては、NH₂、NHMe、NHSO₂R⁵、NHCHOまたはNHCONHR⁶を好ましい例として挙げることができ、このうち、NHSO₂R⁵がさらに好ましい例として挙げられる。NHSO₂R⁵におけるR⁵は、低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R^{4'}である。また、R⁴およびR^{4'}は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基であるが、R⁴およびR^{4'}のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。

具体的にはNR⁴R^{4'}としてはアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基

、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基またはメチルベンジルアミノ基などが挙げられ、その内、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基がより好ましい例として挙げられる。従って、 NHSO_2R^5 の好ましい具体例を挙げると、 NHSO_2Me 、 NHSO_2Et 、 $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 NHSO_2NH_2 、 NHSO_2NHMe 、 NHSO_2NHEt 、 $\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NEt}_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NMeEt}$ または $\text{NHSO}_2\text{NMeCH}_2\text{Ph}$ 等が挙げられる。また、 NHCONHR^6 における R^6 は、水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 NHCONHR^6 としては、具体的には NHCONH_2 、 NHCONHMe 、 NHCONHEt または NHCONHPr などが例示される。 R^2 における $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ については、 R^4 および R^4 は前述の説明と同じであって、 R^4 および R^4 は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基であり、また R^4 および R^4 のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。従って、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ としては、具体的には SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NHEt 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NEt_2 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{Ph}$ または $\text{SO}_2\text{NMeCH}_2\text{Ph}$ 等が例示される。

R^6 は水素原子または低級アルキル基を示す。好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。さらに、好ましい例として水素原子が挙げられる。

X は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基であるが、X が二級窒素原子である（即ち、3 環性基がカルバゾール基の骨格である）化合物が好ましい例として挙げられる。また、 R^7 、 R^8 および R^8 はそれぞれ前述の通りである。

上記の一般式 (1) においては、* 1 は不斉炭素原子であり、 R^6 が低級アルキル基の場合には、さらに * 2 も不斉炭素原子となる。その場合には、一般式 (1) の化合物は、4 つの異性体、即ち、(R, R)、(R, S)、(S, S) および (S, R) (* 1, * 2 の順序で表示) として存在し得る。また、 R^6 が

水素原子の場合には、2つの異性体が存在する。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の2つの異性体の混合物、任意の3つの異性体の混合物、または4つ全ての異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素(*1)の好ましい配置は、絶対配置Rである。N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミドの不斉炭素(*1)については、特にR-ヒドロキシ体が好ましい例として挙げられる。

本発明では、各置換基をそれぞれ組み合わせることにより、極めて好ましい各種のグループが認められるが、以下特に言及しない場合には、 R^1 、 X 、 R^1 、 R^1 、*1および*2は上記と同じことを意味する。

一般式(1)で表される本発明化合物において、 R^2 がヒドロキシメチル基、 NHR^3 、 $SO_2NR^4R^4$ またはニトロ基の場合、 R^1 の置換位置は4位または5位が好ましい。さらに、 R^1 の置換位置は、4位がより好ましい。 R^2 が水素原子の場合、 R^1 の置換位置は2位がより好ましい。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 R^2 は水素原子、ヒドロキシメチル基、 NHR^3 、 $SO_2NR^4R^4$ またはニトロ基を示す。但し、 R^3 は水素原子、メチル基、 SO_2R^5 、ホルミル基または $CONHR^6$ を示し、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基または NR^4R^4 を示す。また、 R^6 および R^4 は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^6 は前記と同じ意味を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、 R^1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、 R^2 は水素原子、ヒドロキシメチル基、 NHR^3 、 SO_2NR^4

R⁴ またはニトロ基を示す。但し、R³ は水素原子、メチル基、SO₂ R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示す。R⁵ は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、R⁴ およびR⁶ はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R⁶ は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R² は、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂ NR⁴ R⁴ またはニトロ基を示す。但し、R³ は水素原子、メチル基、SO₂ R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵ は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴ R⁴を示す。また、R⁴ およびR⁶ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R⁶ は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、R¹ は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R² は、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂ NR⁴ R⁴ またはニトロ基を示す。但し、R³ は水素原子、メチル基、SO₂ R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁴ およびR⁶ はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R⁵ は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、R⁶ は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[RおよびR¹ は水素原子を示し、R² は、ヒドロキシメチル基、NHR³ またはSO₂ NR⁴ R⁴を示し、R³ は水素原子、メチル基、SO₂ R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵ は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴ R⁴を示す。また、R⁴ およびR⁶ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低

級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^6 は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R および R^1 は水素原子を示し、 R^2 は、ヒドロキシメチル基、 NHR^3 または $SO_2NR^4R^5$ を示す。但し、 R^3 は水素原子、メチル基、 SO_2R^5 、ホルミル基または $CONHR^6$ を示し、 R^4 および R^5 はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、 R^6 は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R は水素原子を示し、 R^1 はハロゲン原子または水酸基を示し、 R^2 は、 $NHSO_2R^5$ または $SO_2NR^4R^5$ を示し、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基または NR^4R^5 を示し、 R^4 および R^5 は同一もしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R は水素原子を示し、 R^1 はフッ素原子、塩素原子または水酸基を示し、 R^2 は、 $NHSO_2R^5$ または $SO_2NR^4R^5$ を示し、 R^4 および R^5 はいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R 、 R^2 はともに水素原子を示し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R 、 R^2 はともに水素原子を示し、 R^1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子または水酸基を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²はNHR³またはSO₂NR⁴R^{4'}を示す。但し、R³はSO₂R⁵を示す。R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R^{4'}を示す。R⁴およびR^{4'}は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³またはSO₂NR⁴R^{4'}またはニトロ基を示す。但し、R³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R^{4'}を示す。また、R⁴およびR^{4'}は同一かしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R⁶は前記と同じ意味を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R^{4'}またはニトロ基を示す。但し、R³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示す。R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R^{4'}を示す。また、R⁴およびR^{4'}はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R⁶は前記と同じ意味を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R²は、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R^{4'}またはニトロ

基を示す。但し、 R^1 は水素原子、メチル基、 $SO_2 R^5$ 、ホルミル基または $CONHR^6$ を示し、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^4 R^4$ を示す。また、 R^4 および R^4 は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^6 は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、 R^1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、 R^2 は、ヒドロキシメチル基、 NHR^3 、 $SO_2 NR^4 R^4$ またはニトロ基を示す。但し、 R^3 は水素原子、メチル基、 $SO_2 R^5$ 、ホルミル基または $CONHR^6$ を示し、 R^4 および R^4 はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、 R^6 は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、 R^1 は水素原子を示し、 R^2 は、ヒドロキシメチル基、 NHR^3 、 $SO_2 NR^4 R^4$ を示し、 R^3 は水素原子、メチル基、 $SO_2 R^5$ 、ホルミル基または $CONHR^6$ を示し、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^4 R^4$ を示す。また、 R^4 および R^4 は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^6 は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、 R^1 は水素原子を示し、 R^2 は、ヒドロキシメチル基、 NHR^3 または $SO_2 NR^4 R^4$ を示す。但し、 R^3 は水素原子、メチル基、 $SO_2 R^5$ 、ホルミル基または $CONHR^6$ を示し、 R^4 および R^4 はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、 R^6 は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げ

られる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹はハロゲン原子または水酸基を示し、R²は、NHSO₂R⁵またはSO₂NR⁴R⁶を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R⁶を示し、R⁴およびR⁶は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹はフッ素原子、塩素原子または水酸基を示し、R²は、NHSO₂R⁵またはSO₂NR⁴R⁶を示し、R⁴およびR⁶はいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、R²は水素原子を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹は水素原子、フッ素原子、塩素原子または水酸基を示し、R²は水素原子を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(1)の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²はNHR³またはSO₂NR⁴R⁶を示す。但し、R³はSO₂R⁵を示す。R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R⁶を示す。R⁴およびR⁶は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

さらに、一般式(1)で示される本発明の化合物で、具体的な化合物として

は、以下の化合物が挙げられる。

(R) -N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

(S) -N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

N- [5- [2- [2- (3-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

N- [5- [2- [2- (3-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

N- [5- [2- [2- (6-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

N- [5- [2- [2- (6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

(R) -N- [3- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド；

(S) -N- [3- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド；

N- [3- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア

ミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N-メチル-3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] ベンゼンスルホンアミド;

N-メチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド;

(R)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(S)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-(ベンジルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[3-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチル

アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホン
アミド;

N - [3 - [2 - [2 - (7 - アセチルアミノフルオレン - 2 - イルオキシ)
エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N - [3 - [2 - [2 - (7 - アミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチル
アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;

N - [3 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] ホルムアミド;

N - [3 - [2 - [1 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) プロパ
ン - 2 R - イル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホン
アミド;

2 - [N - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ]
- 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル) エタノール;

2 - [N - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ]
- 1 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタノール;

N - [5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ベンジルオキシ) フェニル] ウレア;

N - [5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] ウレア;

N - [5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ベンジルオキシ) フェニル] ホルムア
ミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル
アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ベンジルオキシ) フェニル] - N、
N - ジメチルスルファミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル
アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N、N-ジメ
チルスルファミド；

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ]
- 1 - [3 - (メチルアミノ) - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール；

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ]
- 1 - [3 - (メチルアミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] エタノール；

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - 2-プロパンス
ルホンアミド；

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ]
- 1 - (3-ニトロフェニル) エタノール；

N' - [3 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル
アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] - N、N-ジメチルスルファミド；

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ]
- 1 - (3-アミノフェニル) エタノール；

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ]
- 1 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] エタノール；

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンア
ミド；

N - [3 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンア
ミド；

N - [3 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンア
ミド；

(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミド；

(S) - N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミド；

N - [3 - [2 - [2 - (6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド；

N - [5 - [2 - [2 - (6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド；

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド；

(S) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド；

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド；

(S) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド；

N、N-ジメチル - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド；

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヨードフェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

(R) -N-メチル- [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド;

(R) -N- [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2- (ヒドロキシメチル) フェニル] メタンスルホンアミド;

(R) -N- [3 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

(R) -N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

(S) -N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5- [2- [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

N- [3- [2- [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

(R) -N- [5- [2- [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5- [2- [2- (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

N' - [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アミノフェニル] -N-ベンジル-N-メチルスルファミド;

N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア

ミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシメチルフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N-ベンジル-N-メチルスルファミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジエチルスルファミド;

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-メトキシエチル] -2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-メトキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-メトキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド

また、R¹ および R² が水素原子の具体的な化合物として、以下の化合物が挙げられる。

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1 - (4-ヒドロキシフェニル) エタノール;

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1 - (2-フロロフェニル) エタノール;

2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ]

- 1 - (2-ヒドロキシフェニル) エタノール ;

(R, R) - [2 - [N - [1 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) プロパン-2-イル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

(R) - [2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

(S) - [2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (3-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (3-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (3-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (6-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [1 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) プロパン-2-イル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール ;

更に、Rがメチル基の化合物として、以下の例が挙げられる。

N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-メトキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド ;

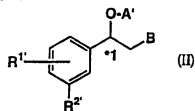
N- [5- [2- [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-メトキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-メトキシエチル] -2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド;

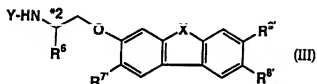
N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-メトキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

一般式 (I) の化合物は、例えば下記の方法により製造できる。

(製造法A) 一般式 (II)



[式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、保護基Aで保護された水酸基、アセチル基で保護されたアミノ基またはアセチル基で保護されたヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、水酸基の保護基A'で保護されたヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴、R⁴またはニトロ基を示す。但し、R³はアミノ基の保護基、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R⁴を示す。また、R⁴およびR⁴'は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁴'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R⁴は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。A'は水酸基の保護基を示し、Bは臭素原子あるいはヨウ素原子を、*1は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物と一般式 (III)



〔式中、Yは水素原子を意味し、R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R⁹は水素原子で、R⁷あるいはR⁸のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A^{''}で保護された水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷およびR⁸はいずれも水素原子で、R⁹は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A^{''}で保護された水酸基を示す。*2は、R⁶が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物とを反応させ、保護基A（但し、R¹がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には、保護基Aの脱保護はしない。）、A[′]、A^{′′}、A^{′′′}およびR^{3′}におけるアミノ基の保護基（但し存在するものについてのみ）あるいはR^{1′}におけるアセチル保護基を脱保護することにより、一般式（I）〔式中、Rは水素原子を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴、R⁴またはニトロ基を示す。但し、R³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴、R⁴を示す。また、R⁴およびR⁴は同一もしくは互いに異なっていてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。〕の化合物が得られる。

水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、Aはベンジル基または α -ブチルジメチルシリル基など、A[′]およびA^{′′′}はトリエチルシリル基など、A^{′′}はメチル基またはベンジル基などが挙げられる。これらの水酸基の保護

基の導入に際しては公知の方法が用いられるが、例えば、ベンジル基の導入においては、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、炭酸カリウム存在下 1 乃至 2 倍モルのベンジルブロマイドと 1、1 倍モルのヨウ化ナトリウムを加え、室温で反応させる。また、トリエチルシリル基の導入は、ピリジンなどの溶媒中、1、2 乃至 2 倍モルのトリエチルシリクロライドなどのシリル化剤と 0℃ から 30℃ で、1 乃至 3 時間反応させる方法が例示される。

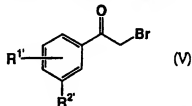
R' におけるアミノ基の保護基としては、通常アニリンの保護基として使用されるものであれば、特に限定されないが、中でもアセチル基が好ましい。アセチル化の方法としてはピリジンなどの溶媒中無水酢酸との反応が例示される。

一般式 (II) と一般式 (III) のアミンとのカップリング反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、一般式 (II) のハロゲン化物に対して、一般式 (III) のアミンを 1 乃至 1、5 倍モル使用し、プロトンのトラップ剤として、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、室温から 90℃ で、好ましくは 60℃ で 5 乃至 10 時間加熱する。

脱保護に際して、順次であっても一括して行っても良いが、好ましくは A''、A'、A'''、R' におけるアミノ基の保護基、A の順に行うことが挙げられる。脱保護の条件として、保護基 A、A'' のベンジル基は、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素分解して脱保護する。但し、一般式 (I) の R' がベンジロキシ基である場合には、保護基 A のベンジル基は脱保護しないでもよい。あるいは保護基 A、A'' のベンジル基またはメチル基などは塩化メチレンなどの溶媒中で、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護する。また、R' におけるアセチル保護されたヒドロキシメチル基の脱保護は、公知のエステルの加水分解条件を用いて行う。具体例としては、アルコール中アルカリを用いて、室温から溶媒の還流温度で加熱する方法が挙げられる。また、保護基 A'、A''' のトリエチルシリル基などは、テトラヒドロフラン中酢酸と 3 乃至 5 倍モルのテトラブチルアンモニウムフロリドを加え、室温で 30 分

乃至5時間処理することにより脱保護できる。R^{2'}におけるアミノ基の保護基、例えばアセチル基の場合あるいはR^{1'}におけるアセチル保護のアミノ基は、メタノールなどの溶媒中室温で塩酸処理するか、水またはメタノールなどの溶媒中アルカリで加熱することにより脱保護できる。

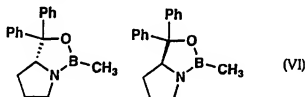
一般式 (II) で示される化合物は、一般式 (V)



[式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記とそれぞれ同じ意味を表す。]で示される化合物を下記の方法等により還元し、置換基Bをヨウ素原子とする場合は、臭素原子をヨウ素置換し、次いで、水酸基を保護して得られる。

即ち、一般式 (V) で示される化合物の還元は、一般式 (II) で示される化合物の水酸基の立体 (*1) がラセミの場合は、ボランなどの還元剤を使用することにより得られる。

また、一般式 (II) における*1に関して、RまたはSの光学異性体を得ようとする場合には、一般式 (VI)



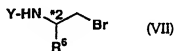
などのキラル補助剤を用いて行えばよい。即ち、一般式 (V) で示される化合物を前記のキラル補助剤の存在下、ボランで還元することにより得られる。上記の還元反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うことが好ましい。これらのキラル補助剤の調製およびその反応は文献(コーリー (E. J. Corey) ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem) 56巻、442頁、1991年)に従って行えばよい。

一般式(V)で示される化合物を還元後、臭素原子(ブロム体)からヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、上述の還元して得られた化合物をさらにアセトンなどの溶媒中、ブロム体に対して3乃至10倍モルのヨウ化ナトリウムなどのヨウ素化剤と還流温度で1乃至3時間加熱する方法が例示される。

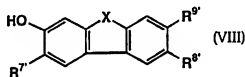
その後、さらに前述の水酸基の保護の方法により、水酸基をトリエチルシリル基などの保護基で保護することにより、一般式(II)の化合物を得ることができる。

一般式(V)で示される化合物は公知であり、文献(例えば、ラーセン(A. A. Larsen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.)1967年、10巻、462頁あるいはカイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.)1974年、17巻、49頁)に記載の方法により合成できる。

一方、一般式(III)の化合物は、一般式(VII)



[式中、Yはアミンの保護基を意味し、R⁶ および*2 は前記とそれぞれ同じ意味を示す。]で示される化合物と一般式(VIII)



[式中、X、R⁷、R⁸ およびR⁹ は前記とそれぞれ同じ意味を示す。]で示される化合物とを反応させることにより得られる。Yがアミンの保護基であり、アミンの保護基として通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易に脱保護できるベンジルオキシカルボニル基、置換したベンジルオキシカ

ルボニル基または α -ブトキシカルボニル基、あるいはアセチル基またはトリフロロアセチル基などが挙げられる。

一般式 (VII) と一般式 (VIII) との反応は、有機溶媒中、通常塩基存在下室温から選択した溶媒の還流温度までの間で行うことが例示される。溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジグリム、テトラヒドロフランが挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどを一般式 (VIII) に対して 1 及至 10 倍モル使用することが好ましい。

反応が遅いときは、ブルティン ケミカル ソサエティー ジャパン 1982 年、55 巻、2504 頁 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 2504) に記載の方法に従って、あるいはその改良法を用いて一般式 (III) (Y がアミンの保護基を意味する。) を合成することができる。一例として、ジメチルホルムアミドあるいはアセトニトリル中、アルコールに対して一般式 (VII) の化合物を 2 及至 5 倍モル、40% フッ化カリウム-アルミナを 5 及至 10 倍モル、改良法としては、さらにヨウ化カリウムを 0.1 及至 0.5 当量加え、室温から 90°C で反応させる。

さらに、アミンの保護基 Y を脱保護することにより、一般式 (III) (Y は水素原子を意味する。) のアミン化合物が得られる。脱保護は常法、例えばメタノールなどの溶媒中、パラジウム-炭素を触媒として水素分解するか、臭化水素-酢酸で処理することにより脱保護できる。また、保護基 Y がアセチル基あるいはトリフロロアセチル基の場合はメタノールなどの溶媒中アルカリで処理することにより一般式 (III) (Y は水素原子を意味する。) が得られる。

一般式 (VII) の化合物は、市販の R^* 、*2 を有するアミノアルコールをまず、保護基 Y でアミンを保護し、次に水酸基を常法によりブロム化して合成できる。また、容易に取可能なアミノブロム体があれば、保護基 Y でアミンを保護して得られる。一例として、市販の 2-ブロモエチルアミン・HBr 塩の塩化メ

チレン中トリエチルアミンの存在下、ベンジロキシカルボニルと氷冷下反応させることが例示される。

一般式 (VIII) の化合物は、X が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合と X がメチレン基の場合で、それぞれ以下のような方法で製造できる。

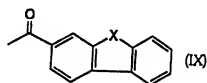
まず、X が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合において、R' および R'' が水素原子で、R''' が水素原子、アセチルアミノ基または保護基 A'' で保護された水酸基の場合は次のような方法で製造できる。

すなわち、市販である 2-ヒドロキシカルバゾール、3-メトキシジベンゾフランまたは 3-ヒドロキシベンゾチオフェン (H. Kudo et al., J. Heterocycl. Chem., 22 (1), 215-218, 1985) を出発物質として用いて一般式 (VIII) の化合物が得られる。R''' が水素原子以外の置換基である場合には、例えば、市販の 2-ヒドロキシカルバゾールの水酸基をベンジル化した後に、ニトロ化（置換基 R''' の位置に導入）し、引き続き還元しアミノ基とする。アミノ基をアセチル化するか、あるいはジアゾ化し、水酸基を導入して、水酸基の保護基 A'' で保護し、ベンジル基を脱保護して、一般式 (VIII) の化合物が得られる。

ニトロ化は化学文献に記載された常法が用いられるが、一例としてベンジル保護した化合物を酢酸中、当量の希釈した発煙硝酸を用いて、室温から 60℃ で行うことが例示される。さらにニトロ基の還元反応は、通常使用される方法、たとえばメタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下、室温で水素化するかあるいは鉄粉または 2 価のスズ存在下、塩酸を用いて、室温から還流温度で還元する。生成したアミンを塩化メチレンなどの溶媒中アセチルクロリドで 0℃ から室温でアセチル化するか、あるいはアミンを亜硝酸ナトリウムなどでジアゾ化し、生成したジアゾニウム塩を酸性水溶液中で熱分解させて、水酸基を導入し、前述した水酸基の保護法により保護基 A'' で保護し、最後にベンジル基を脱保護する。

次に、X が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合において、R' および R'' が水素原子で、R''' が水素原子、アセチルアミノ基または保護基 A'' で

保護された水酸基の場合は次のような方法で製造できる。即ち、一般式 (IX)



[式中、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。]で示される公知の化合物、2-アセチルカルバゾール (J. B. Kyzioł et al, Tetrahedron, 36, 3017-3019, 1980)、3-アセチルジベンゾフラン (M. I. Shevchuk et al, Zh. Obshch. Khim., 40 (8), 1717-1725, 1970) または 3-アセチルジベンゾチオフェン (Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 72 (1-4), 13-31, 1992) や E. Camague et al, J. Heterocycle. Chem., 6 (4), 517-522, 1969) を出発物質として用いて合成できる。R' が水素原子以外の置換基である場合には、例えば、2-アセチルカルバゾールをニトロ化 (置換基 R' の位置に導入) し、引き続きニトロ基を還元しアミノ基とする。アミノ基をアセチル化するか、あるいはジアゾ化し、水酸基を導入して、水酸基の保護基 A'' で保護する。

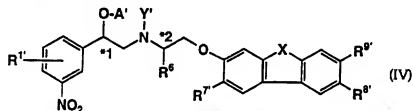
斯くして得られたアセチル基を有する化合物から一般式 (VIII) の化合物を得る (即ち、アセチル基を水酸基とすること) には、例えば、カルバゾールの 2 位のアセチル基を過酸で酸化しアセチルオキシ基とし、次いで加水分解すればよい。アセチル基を過酸で酸化し、加水分解する反応以外は前述の置換基 R' の導入方法に準じて行える。過酸での酸化は塩化メチレンなどの溶媒中 m-クロロ過安息香酸とリン酸水素 2 ナトリウムを用いて室温で行い、水-エタノールの混合溶媒中水酸化ナトリウムで加水分解する。

また、一般式 (VIII) の化合物において、X がメチレン基の場合 (フルオレン) は、R' および R'' は水素原子であり、R'' が水素原子、アセチルアミノ基

の化合物は公知（市販品としては、例えば、セーラー（Sailor）社製が例示される。）である。また、 R'' が保護基 A'' で保護された水酸基の場合は、フルオレンの水酸基をベンジル基で保護し、アセチルアミノ基のアセチル基を脱保護し、生成したアミンをジアゾ化し、ジアゾニウム塩を経由して水酸基を導入し、水酸基の保護基 A'' で保護して、最後にベンジル基を脱保護して得られる。これら一連の反応は、前述した方法により行える。

さらにまた、一般式 (III) の化合物において、 R'' 、 R'' 、 R'' のいずれかが保護基 A'' で保護された水酸基の化合物を得る場合の別法として、以下の方法が挙げられる。即ち、一般式 (III)（ Y はアミンの保護基を意味し、 X に応じて R'' 、 R'' および R'' はそれぞれアセチルアミノ基を示し、 R^* および *2 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。）で示される化合物のアセチルアミノ基のアセチル基を加水分解しアミノ基とする。そのアミノ基をジアゾ化し、水酸基を導入して、水酸基を保護基 A'' で保護し、アミンの保護基 Y を脱保護することにより、一般式 (III)（ Y は水素原子を意味する。）の化合物が得られる。

また、さらに別法として、一般式 (IV)

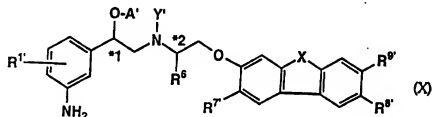


〔式中、 Y' は水素原子またはアミンの保護基を意味する。 R'' 、 A' 、 R^* 、 X 、 R'' 、 R'' 、 R'' 、*1 および *2 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で示される化合物を重要な合成中間体として用いて、一般式 (I)（ R は水素原子を意味する。）を得る方法が挙げられる。

なお、一般式 (IV) で示される化合物を製造するに当たっては、前記の一般式 (II)（ R'' がニトロ基を意味する。）と一般式 (III)（ Y は水素原子を意味する。）とをカップリング反応させ、必要に応じてその反応の生成物のアミンを保護することにより調整し得る。一般式 (IV) の置換基 Y' におけるアミンの保護基

は、前述の置換基Yにおけるアミンの保護基と同様であり、その導入、脱保護も同様に行うことができる。

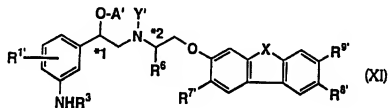
一般式(IV)で示される化合物を合成中間体として用いて、一般式(I)を得る方法としては、例えば以下の方法が例示される。即ち、先ず、一般式(IV)で示される化合物を還元して(即ちその化合物のニトロ基を還元)、一般式(X)



〔式中、Y' はアミンの保護基を意味する。R1'、A'、R6、X、R7'、R8'、R9'、*1および*2 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で示される化合物を得る。

この還元の際には、一般式(IV)における置換基Y'が水素原子である場合には、予めアミンの保護基となしておくことが好ましく、その還元反応は、例えば、メタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下で水素化するか、あるいは鉄粉または2価のスズ存在下、塩酸を用いた系などで行うことができる。

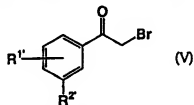
次いで、R3における種々の置換基となす必要に応じて、一般式(X)で示される化合物を、文献(カイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.)1974年、17巻、49頁)に記載の方法を用いてアミン(アニリン)のホルミル化、スルホン化、ウレア化を実施することにより、一般式(XI)



〔式中、 Y' 、 $R^{1'}$ 、 A' 、 R^2 、 R^3 、 X 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ および*1、*2は前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で示される化合物を調製し、水酸基の保護基 A 、 A' 、 A'' および Y' におけるアミンの保護基のうち、存在する保護基については前述した脱保護の方法により脱保護し、一般式(1) (R は水素原子を意味する。)で示される化合物が得られる。

上記のホルミル化は、例えば、一般式(X)をエチルギ酸エステル中で加熱するか、あるいはギ酸-無水酢酸の系で水冷から室温で反応させることにより行うことができる。またスルホン化は、一般式(X)の化合物のピリジンなどの溶媒中、 R^3 で置換されたスルホン酸クロリドを水冷から室温で反応させる例が挙げられる。ウレア化は、一般式(X)の水-酢酸の混合溶媒中、シアン酸ナトリウム($NaOCN$)と室温乃至加熱下、例えば60℃で反応させる方法が例示される。

別法として、一般式(II)の替わりに、一般式(V)を用いて短工程でラセミ体を得る方法が挙げられる。即ち、一般式(V)

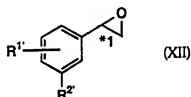


〔式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で示される化合物と一般式(III) (Y は水素原子を意味する。)とを反応させ、生成したケトアミンを引き続き還元し、保護基 A (但し、 R^1 がベンジルオキシ基であり、保護基 A がベンジル基である場合には保護基 A の脱保護はしない。)、 A'' 、 A''' および $R^{2'}$ におけるアミノ基の保護基を前述した方法で脱保護することにより、一般式(1) (式中、 R は水素原子を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ および*1、*2は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物が得られる。

一般式(V)と一般式(III)との反応は、文献(ラーセン(A. A. Larsen

sen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 1967年、10巻、462頁)に記載の方法を改良し、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、酸のトラップ剤としてアミンの存在下、非存在下水冷下から80℃で反応させ、引き続きカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤で水冷下から室温で還元し、さらに保護基を脱保護する。この反応では、*1はラセミ混合物になり、光学活性体を得るには、後で述べる方法による光学分割が必要である。

(製造法B) 製造法Aの別法として、光学活性体およびラセミ体を得る方法として、エポキシ体を用いる方法が挙げられる。即ち、一般式 (XII)



[式中、R¹、R²および*1は前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で示される化合物と一般式 (III) (Yは水素原子を意味し、X、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹および*2は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物とを反応させ、保護基A (但し、R¹がベンジロキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、A¹、A²およびR³におけるアミノ基の保護基あるいはR¹におけるアセチル保護基を製造法Aで述べた方法で脱保護することにより一般式 (I) (式中、Rは水素原子を示し、R¹、R²、R⁶、X、R⁷、R⁸、R⁹および*1、*2は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物を調製する方法である。

一般式 (XII)で示される化合物と一般式 (III)で示される化合物との反応は、通常の媒体、例えばジメチルスルホキシド、直鎖状または環状エーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒中で行うことができる。一般式 (XII)で示される化合物、および一般式 (III)で示される化合物は、等

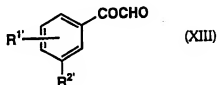
モル使用すること多いが、好ましくは一般式 (III) で示される化合物を過剰量使用することが行われる。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。

また、反応に際してはトリメチルシリルアセトアミド (TMSA)、[N, O-ビス(トリメチルシリルアセトアミド)、ヘキサメチルジシラザン (HMD S)、ビス(トリメチルシリル)ウレアを加えると、反応時間の短縮と収率向上になるという報告(テトラヘドロン レターズ, 1986, 27, 2451)があり、この方法を適宜選択することができる。

一般式 (XII) の化合物は公知であり、化学文献に記載された常法により合成できる。一例として、一般式 (XII) の化合物は、スチレンまたは置換スチレンを過酸(例えば、メタクロロ過安息香酸)により酸化するか、或いは、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 1956年、87巻、1353頁に記載のジメチルスルホニウム メチルイミドまたはジメチルスルホキシニウム メチルイミドと対応する R^{1'} または R^{2'} で置換された置換ベンズアルデヒドとを反応させる方法により製造できる。

光学的に活性な一般式 (XII) の製造は、一般式 (II) の化合物、または、 α -炭素原子 (*1) が望ましい絶対配置にある置換マンデル酸誘導体に対応するグリコール誘導体に還元し、生成した第1級アルコールをトシル化またはメシル化するか、あるいはハロゲン化し、得られた化合物を通常分子内求核置換反応の条件下で、アルカリ金属水酸化物のような強い塩基を用いて環化することによって得られる。

(製造法 C) また、製造法 A の別法として、ラセミ体を得る方法として一般式 (XIII)

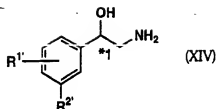


[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ は前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で示されるフェニルグリオキサルと一般式 (iii) (Y は水素原子を意味し、 X 、 R^2 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 および $*2$ は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)で示されるアミンとの縮合反応および得られた生成物の還元反応からなる方法で、最後に保護基A(但し、 R^1 がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、 $A^{1'}$ 、 $A^{2'}$ および $R^{3'}$ におけるアミノ基の保護基あるいは $R^{1'}$ におけるアセチル保護基を製造法Aで述べた方法で脱保護することにより、一般式(1)(式中、 R は水素原子を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および $*1$ 、 $*2$ は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物が得られる。

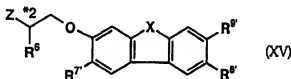
この反応は、通常、媒体中で行われ、まず縮合反応で得られたシッフ塩基をさらに還元すると同時にオキシ基をヒドロキシ基に還元し得る適当な還元剤の存在下に行われる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウム等が挙げられる。フェニルグリオキサールの量はアミンに対して1乃至3倍モル、好ましくは1乃至1.5倍モル使用される。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。一例として、これらの反応は、メタノール、エタノールのようなアルコール系溶媒中で、好ましくは低温で水素化ホウ素ナトリウムの存在下に行われる。

一般式(XIII)の化合物は、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ で置換されたアセトフェノン類を水またはたとえばジオキササンやテトラヒドロフラン等の環状エーテルのような有機溶媒中で、二酸化セレンのような酸化剤で酸化することにより、容易に得ることができる。また、別の方法としてジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.)、1957年、79巻、6562頁に記載の方法に従い製造できる。

(製造法D) また、製造法A、BおよびCの別法として、一般式(XIV)



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ および *1 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で示されるアミンと、一般式 (XV)



[式中、 R^6 、 X 、 $R^{7'}$ 、 $R^{7''}$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^{8''}$ および *2 は前記とそれぞれ同じ意味を有し、 Z は脱離基である。] で示される化合物との反応であり、最後に保護基 A (但し、 R^1 がベンジルオキシ基であり、保護基 A がベンジル基である場合には保護基 A の脱保護はしない。)、 $A^{1'}$ 、 $A^{1''}$ および $R^{3'}$ におけるアミノ基の保護基あるいは $R^{1'}$ におけるアセチル保護基を製造法 A で述べた方法で脱保護することにより、一般式 (I) (式中、 R は水素原子を示し、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X 、 $R^{7'}$ 、 R^8 、 R^9 および *1、*2 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。) の化合物が得られる。

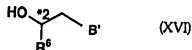
アミンとのカップリング反応は有機溶媒中、必要ならば第三級アミン (例えばトリエチルアミンなど) のようなプロトン受容体の存在下で行い、一般式 (I) の化合物が得られる。脱離基とは、クロル、ブロム、またはヨウ素あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の上記反応に際して脱離する基を意味する。反応条件等の一例を示すと、一般式 (XIV) のアミンの使用量は、一般式 (XV) で示される化合物に対して 1 及至 10 倍モル使用される。

この反応は遅いので、オートクレーブ中で行うのが好ましく、使用される溶媒として、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサ

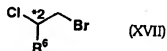
ンを挙げることができる。反応温度は、一般に10及至150℃であり、好ましくは70℃及至130℃である。反応時間は、一般に5及至100時間である。

一般式 (XIV) の化合物はR^{1'}、R^{2'}で置換された置換マンデロニトリルの水素添加、たとえばラネーニッケルなどの触媒存在下に反応させることにより得られる。置換マンデロニトリルは置換ベンズアルデヒドとシアン化水素あるいはシアン化ナトリウムと亜硫酸水素ナトリウムとの反応からラセミ化合物として得られ、通常行われている方法および技術に従って、適宜選択された光学活性酸とジアステレオ異性体の塩を形成することにより、光学活性異性体に容易に分離することができる。また、光学活性な一般式 (XIV) の化合物は、光学活性な置換マンデロニトリルを加水分解することにより得られる光学活性なカルボン酸を通常使用されている縮合剤の存在下アンモニアと反応させ、引き続き還元することにより得られる。

一般式 (XV) の化合物は、一般式 (VIII) で示されるフェノール類と一般式 (XVI)



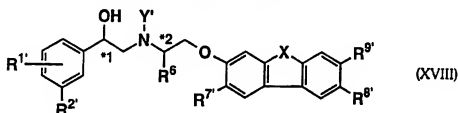
[式中、R⁶、*2は前記とそれぞれ同じ意味であり、B'はハロゲン原子である。]で示される化合物あるいは一般式 (XVII)



[式中、R⁶、*2は前記とそれぞれ同じ意味である。]で示される化合物を製造法Aの中で述べた一般式 (III) の化合物を合成する条件で反応せしめ、さらに一般式 (XVI) の化合物との反応で生成したアルコールを常法によりトシル化、メシル化することにより得られる。

(製造法E) 一般式 (I) (Rはメチル基を意味する。) の化合物は、製造

法A、B、CまたはDで製造した一般式(1)(Rは水素原子を意味する。)の化合物を通常使用されている酸性条件下でアルコールをメチル化する方法を用いて製造することができる。例えば、一般式(1)(Rは水素原子を意味する。)の化合物をメタノール中、塩化水素で室温から溶媒の沸点温度条件下で、加熱することにより一般式(1)(Rはメチル基を意味する。)の化合物を製造することができる。また一般式(1)でRが水素原子の化合物を製造する過程で生成するアミン化合物(水酸基の保護基A'がある場合は前述した方法により脱保護する。)をアミンの保護基Y'で保護した一般式(XVIII)



[式中、R¹、R²、R⁴、Y'、X、R⁷、R⁸、R⁹および*1、*2は前記とそれぞれ同じ意味である。]で示される化合物を通常用いられる方法により、アルコールをメチル化する。前記に記載の脱保護法を用いて、アミンの保護基Y'、つづいて保護基A(但し、R¹がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、A''、A'''およびR²におけるアミノ基の保護基(但し存在するものについてのみ)あるいはR¹におけるアセチル保護基を脱保護することにより、一般式(1)(式中、Rはメチル基を示し、R¹、R²、R⁴、X、R⁷、R⁸、R⁹および*1、*2は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物が得られる。

アルコールのメチル化の具体的な例として、アルコールと1乃至5当量のヨウ化メチルあるいは臭化メチルを炭酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化ナトリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度の範囲で反応させることが挙げられる。また、別法とし

て、アルコールの水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムなどのアルカリ溶液（水あるいはメタノールを溶媒とする。）に2乃至10当量の硫酸ジメチルを加え、室温から溶媒の還流温度で反応させることが挙げられる。

本発明に記載の種々の化合物は、必要により精製してもよく、通常公知の各種のクロマトグラフィー（カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体）を用いて、例えば本願明細書のR_f値等を指標として実施することができる。

前述の通り、一般式（I）の化合物は、4つまたは2つの異なる異性体として存在し得る。本発明方法は、純粋異性体およびラセミ混合物の双方を与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。

従って、不斉炭素有しない一般式（V）または一般式（XIII）の化合物から出発して、あるいはラセミ化合物としての一般式（II）、（XII）または（XIV）の化合物から出発して、あるいはラセミ化合物として一般式（III）または（XV）の化合物から出発して、異性体の混合物（R, R）、（R, S）、（S, S）および（S, R）が得られる。同様に、一般式（III）または（XV）の化合物の純粋異性体、例えば、一般式（III）のR異性体から出発して、2種の異性体のみの混合物（R, R）および（S, R）の混合物が得られ、さらに一般式（II）、（XI）または（XIV）の化合物の光学的に活性な異性体を使用するならば、純粋な異性体を得られる。

あるいは4種または2種の異性体の混合物が得られた場合には、樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として分別品析などの適当な方法により分離できる。分別品析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルカノール（例えば、エタノール、イソプロパノールおよびその混合物）を使用して行うことができる。

各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用するクロマトグラフィーあるいはその他の手段により、純粋異性体に分離できる。出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。光学活性の

異性体に分離精製することにより、より高活性の異性体のみを使用する為に効果の向上あるいは副作用の軽減などが可能であり、医薬として好ましい。

本発明における一般式(1)の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。

一般式(1)の化合物からその塩となす場合には、一般式(1)の化合物をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

本発明の3環性化合物およびその薬学的に許容される塩は、毒性が認められず医薬として有用であって、例えば、 β 3作動活性を有することから、 β 3関連疾患の治療および予防に用いられる医薬として利用できる。 β 3関連疾患は、 β 3アドレナリンレセプターにより媒介される作動活性により改善され得る疾患の総称であり、例えば、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患（好ましくは消化器系の異常運動または潰瘍）、鬱病が挙げられる。特に本発明では、糖尿病、肥満、および高脂血症が好ましい例として挙げられる。即ち、血糖低下作用を示すことから、糖尿病の予防および治療薬に、また脂肪分解作用を示すことから、高脂血症の予防・治療薬、肥満の治療薬として有用である。

本発明の医薬を製造するに当たっては、有効量の一般式(1)で示される3環性化合物またはその塩に、必要により薬学的に許容される担体を添加して、医薬組成物となすことが好ましい。薬学的に許容される担体としては、賦形剤、カルボキシメチルセルロースなどの結合剤、崩壊剤、滑沢剤、添加剤などが例示される。

本発明化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、液剤、シロップ剤等の形で経口投与することができる。その他に注射剤等の非経口投与も可能である。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合いによっても変わるが、一般には成人1日あたり、0.01~2000mgを1回または数回に分けて投与される。投与期間は、数週間及至数ヶ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間ともに増減することができる。

発明の実施の態様

以下の実施例により、本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Precoated silica gel 60 F254 (MERCK社製) を使用した。クロロホルム：メタノール (100:1~4:1) または、酢酸エチル：n-ヘキサン (100:0~1:10) により展開後、UV (254nm) 照射、ニンヒドリンによる呈色により確認した。TLCのR_f値は遊離アミンの値を示す。有機溶媒を乾燥とは、無水硫酸マグネシウム或いは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (Wako-gel C-200: 和光純薬社製) を使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、silica gel 60 (230~400メッシュ: MERCK社製) を使用した。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) は、Precoated silica gel 60 F254 20×20cm 2mm (MERCK社製) を使用した。溶出はクロロホルム：メタノール=1:1で実施した。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、Gemini-300 (FT-NMR, Varian社) を用いて測定した。溶媒は特記しない限り重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、 δ (ppm) で、また結合定数はJ (Hz) で示した。マスペクトル (MS) は、JEOL-JMS-SX102を用い、高速電子衝突マスペクトラム

(FAB-MS)により測定した。測定結果は第1表に示した。

実施例 1

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタン
スルホンアミド塩酸塩

A. 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ブロモエタン(中間体0)の合成

2-ブロモエチルアミン塩酸塩(25g、東京化成社製)とトリエチルアミン(34ml)の塩化メチレン(450ml)溶液に、氷冷撹拌下ベンジルオキシカルボニルクロリド(19ml)を20分かけて滴下し、室温にて19時間撹拌した。反応混合物を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣を氷冷し、結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄し標記化合物(29.4g)を得た。Rf:0.58(クロロホルム)

B. 9H-2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)カルバゾール(中間体1)の合成

2-ヒドロキシカルバゾール(252mg、アルドリッチ社製)と炭酸カリウム(292mg)のジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、中間体0(452mg)を加え70℃で72時間加熱した。酢酸エチルと水を加え、抽出後水洗し有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:100)で精製し、標記化合物(184.7mg)を得た。Rf:0.77(メタノール:クロロホルム=1:10)

C. 2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミン(中間体2)の合成

中間体1(620mg)に30%臭化水素酢酸溶液(5ml)を加え、室温で1.5時間撹拌した。氷冷下、ジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取した。水とNaOHを加えpH10に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾

燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (311.3 mg) を得た。Rf: 0.08 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

D. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

無水アセトニトリル (40 ml) - 無水ジメチルホルムアミド (4 ml) 混合溶媒中の中間体 2 (500 mg) の溶液に、無水アセトニトリル (10 ml) 中の 2-ブromo-1-[4-ベンジルオキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール (中間体 3) (ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)) により報告された方法により調製 (617 mg, 70% 純度) の溶液をアルゴン雰囲気下、0°C にて加え 83 分間撹拌した。

次いでこの混合物を室温 (~22°C) に温め、79 分間撹拌した。この混合物に無水エタノール (30 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (352 mg) の溶液を室温にて加えた。81 分間撹拌後 1.0 規定塩酸で反応を停止させ (pH 4)、ついでエタノールアミン (0.89 g) を加えた。10 分間撹拌後、混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し (100 ml × 3)、乾燥後減圧下濃縮して 1.09 g の粗生成物を得た。

これをカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル ~ 1/8: メタノール/クロロホルム) で精製し、標記化合物の遊離のアミン (195 mg) を得た。Rf: 0.41 (メタノール: クロロホルム = 1:10) 一部 (46 mg) に 0.1N 塩化水素/エタノール (1:1 等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、50°C で減圧乾燥して標記化合物 (48.5 mg) の粉末を得た。

実施例 2

(±)-N-[5-[2-[2-(3-H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例 1 の化合物の塩酸塩 (753 mg) を 1 気圧の水素下、10%パラジウム/炭素 (Merck 社) (406 mg) およびメタノール (85 ml) を用いて水素化分解した (室温、2.5 時間)。触媒をセライト濾過し、クロロホルム、メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液を合一し、減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (520 mg) を微黄色の粉末性固体して得た。Rf: 0.11 (メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例 3

(±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド

A. 3-ヒドロキシジベンゾフランの合成

3-メトキシジベンゾフラン (SALOR 社、1 g) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に水冷アルゴン雰囲気下、1M 三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液 (10.2 ml) を滴下して加えた。水冷下 30 分間攪拌し、ついで室温まで温め 35 分間攪拌した。水冷下、水 (26 ml) を一気に加え激しく攪拌しながら 30 分かけて室温まで昇温した。有機層を分取し水層を塩化メチレンで二回抽出した。合一した有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥後減圧下濃縮して標記化合物 (663.1 mg) を得た。

B. 3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)ジベンゾフラン (中間体 4) の合成

実施例 1 の工程 B に記載の方法を用い、3-ヒドロキシジベンゾフラン (321.3 mg)、中間体 0 (541 mg)、炭酸カリウム (1.2 g) をジメチ

ルホルムアミド (4.5 ml) 中反応させた。酢酸エチルと水を加え、抽出後水洗し有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、標記化合物 (574.2 mg) を得た。Rf: 0.40 (クロロホルム)

C. 2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミン (中間体5) の合成

実施例1の工程Cに記載の方法を用い、中間体4 (554.7 mg)、30%臭化水素酢酸溶液 (7 ml) を加え、室温で1時間搅拌した。氷冷下、ジエチルエーテルを加え析出した沈澱を濾取した。水とNaOHを加えpH10に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し標記化合物 (224.6 mg) を得た。Rf: 0.13 (メタノール:クロロホルム=1:10)

D. (±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンソルホンアミドの合成

実施例1の工程Dに記載の方法の変法を用い無水アセトニトリル (4 ml) - 無水ジメチルアセタミド (1 ml) 混合溶媒中の中間体5 (91.6 mg) の溶液に無水アセトニトリル (2 ml) 中の中間体3 (227 mg、70%純度) の溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて加え、ついで、トリエチルアミン (56.3 μl) を加え、この混合物を室温 (~22℃) に温め、50分間搅拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (80 mg) の無水エタノール (4 ml) 溶液を室温にて加えた。77分間搅拌後、1規定塩酸で反応を停止させ (pH4)、次いでエタノールアミン (123 μl) を加えた。10分間搅拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で三回洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (クロロホルム~3/100:メタノール/クロロホルム) で精製し、標記化合物 (52.4 mg) を得た。Rf: 0.37 (メタノール:クロロホルム=3:100)

実施例 4

(±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例 2 の方法を用い、実施例 3 の化合物 (52.4 mg) を 1 気圧の水素下、10%パラジウム/炭素 (30 mg) およびメタノール (6.4 ml)、酢酸 (4.7 μl) を用いて水素化分解した (室温、1 時間)。触媒をセライト濾過し、クロロホルム、メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液を合一し、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え抽出し、有機層を乾燥後減圧下溶媒留去した。0.1 規定塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩とし、標記化合物 (43.3 mg) を微橙色の粉末性固体として得た。Rf: 0.07 (メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例 5

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

2-プロモ-1-[4-フロロ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノンは、中間体 3 の合成法に準じて調製した (以下工程 A、B、C、D)。

A. 1-[4-フロロ-3-ニトロフェニル]エタノン (中間体 6) の合成
4'-フロロアセトフェノン (東京化成社製、13.8 g) を -10℃ に冷却した発煙硝酸 (100 ml) に、攪拌しながら二回に分けて加えた。室温まで温めた後 4 時間攪拌した。この混合物を氷-水 (1.0 l) にあけ、酢酸エチル (500 ml) で抽出した。有機層を乾燥後減圧下溶媒留去した。これをカラムクロマトグラフィー (9/1~4/1:n-ヘキサン/酢酸エチル) で二回精製し、標記化合物 (4.16 g) を得た。Rf: 0.50 (クロロホルム)

B. 1-[3-アミノ-4-フロロフェニル]エタノン(中間体7)の合成
アルゴン置換した中間体6(4.16g)のメタノール(305ml)溶液に、酸化白金(無水、189.7mg)を加え室温下1気圧水素にて還元した。6時間攪拌後、アルゴン置換し、クロロホルムで希釈し濾過した。減圧下溶媒留去し標記化合物(3.52g)を得た。Rf: 0.47(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

C. 1-[4-フロロ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体8)の合成

中間体7(3.48g)のピリジン(100ml)溶液に、室温下、メチルスルホニルクロリド(1.93ml)を加えた。2.5日攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチル(200ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し(100ml×3)、乾燥後減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(1/1:n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3.9g)を得た。Rf: 0.23(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

D. 2-ブromo-1-[4-フロロ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体9)の合成

中間体8(3.9g)の1,4-ジオキサン溶液(50ml)に、攪拌下臭素(2.83g)を加えた。この混合物を60℃に加熱し1時間攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え析出物を碎き濾取した。これを冷エタノールで洗浄後、乾燥しエタノールから再結晶し標記化合物(3.69g)を得た。Rf: 0.30(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2, 3回展開)

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例1の工程Dに記載の方法の変法を用い無水アセトニトリル(20ml)-無水ジメチルホルムアミド(2ml)混合溶媒中の中間体2(226mg)の

溶液に、無水アセトニトリル (3 ml) 中の中間体 9 (310 mg) の溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて加え、ついで、トリエチルアミン (103 μl) を加え、この混合物を室温 (～22℃) に温め、50分間攪拌した。

この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (189 mg) の無水エタノール (15 ml) 溶液を室温にて加えた。77分間攪拌後、1規定塩酸で反応を停止させ (pH 4)、ついでエタノールアミン (479 μl) を加えた。10分間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で三回洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (クロロホルム～3/100:メタノール/クロロホルム) で精製し、標記化合物の遊離のアミン (239.8 mg) を得た。0.1規定塩化水素/エタノール (1.1等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、熱エタノールで洗浄し、50℃で減圧乾燥して標記化合物 (121.1 mg) の粉末を得た。Rf: 0.37 (メタノール:クロロホルム=1:6)

実施例 6

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

2-ブromo-1-[4-クロロ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノンは、中間体 3 の合成法に準じて、実施例 5 の工程 A、B、C、D と同様に調製した。

A. 1-[4-クロロ-3-ニトロフェニル]エタノン (中間体 10) の合成

4'-クロロアセトフェノン (東京化成社製、15.5 g) を -10℃ に冷却した発煙硝酸 (100 ml) に、攪拌しながら二回に分けて加えた。室温まで温めた後 4 時間攪拌した。この混合物を氷-水 (1.6 l) にあげ、酢酸エチル

(800 ml) で抽出した。有機層を乾燥後減圧下溶媒留去した。これをカラムクロマトグラフィー (3/1 ~ 4/1 : n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.2 g) を得た。Rf : 0.52 (クロロホルム)

B. 1- [3-アミノ-4-クロロフェニル] エタノン (中間体 11) の合成

中間体 10 (1.2 g) のメタノール (260 ml) 溶液に塩化スズ (II) (7.63 g)、濃塩酸 (5.48 ml) を加え室温にて 3.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し飽和重曹水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮して標記化合物 (970 mg) を得た。Rf : 0.49 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

C. 1- [4-クロロ-3- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体 12) の合成

中間体 11 (970 mg) のピリジン (50 ml) 溶液に、室温下、メタンサルホニルクロリド (487 μ l) を加えた。2.5 日攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し (50 ml \times 3)、乾燥後減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル : 3/2 ~ 1/1) で精製し、標記化合物 (890 mg) を得た。Rf : 0.41 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

D. 2-ブロモ-1- [4-クロロ-3- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体 13) の合成

中間体 12 (890 mg) の 1、4-ジオキサン溶液 (10 ml) に攪拌下、臭素 (605 mg) を加えた。この混合物を 60°C に加温し 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後減圧下濃縮した。残渣に水を加え析出物を降き濾取した。これを冷エタノールで洗浄後、乾燥しエタノールから再結晶し標記化合物 (620 mg) を得た。Rf : 0.39 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例1の工程Dに記載の方法の変法を用い、無水アセトニトリル(20 ml)-無水ジメチルホルムアミド(2 ml)混合溶媒中の中間体2(226 mg)の溶液に、無水アセトニトリル(3 ml)中の中間体13(327 mg)の溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて加え、ついで、トリエチルアミン(103 μl)を加え、この混合物を室温(〜22℃)に温め、50分間攪拌した。

この混合物に水素化ホウ素ナトリウム(189 mg)の無水エタノール(15 ml)溶液を室温にて加えた。77分間攪拌後、1規定塩酸で反応を停止させ(pH4)、ついでエタノールアミン(479 μl)を加えた。10分間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で三回洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(1/9〜1/6:メタノール/クロロホルム)で精製し、標記化合物の遊離のアミン(129.8 mg)を得た。Rf: 0.36(メタノール:クロロホルム=1:6)

0.1N塩化水素/エタノール(1:1等量)を加え塩酸塩(標記化合物)とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、エタノールから再結晶し、50℃で減圧乾燥して標記化合物(34.1 mg)の粉末を得た。

実施例7

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

無水アセトニトリル(20 ml)-無水ジメチルホルムアミド(2 ml)混合溶媒中の中間体2(219.5 mg)の溶液に、無水アセトニトリル(5 ml)中の2-ブロモ-1-[3-(メチルスルホニル)アミノフェニル]エタノン(中間体14)(ラーセン(A. A. Larsen)ら、J. Med. Chem

、 9, 88-97 (1966) により報告された方法により調製) (163, 6 mg) の溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて加え9分間攪拌した。

次いで、この混合物を室温(〜22℃)に温め、79分間攪拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム(110mg)の無水エタノール(10ml)溶液を室温にて加えた。81分間攪拌後、1.0規定塩酸で反応を停止させ(pH 4)、ついでエタノールアミン(0.28ml)を加えた。10分間攪拌後、混合物を酢酸エチル(30ml)で希釈し、有機層を飽和食塩水で三回洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮して399mgの粗生成物を得た。これを酢酸エチルから再結晶して原料アミンを除き、濾液を濃縮して得られた残渣をPTLC(メタノール/クロロホルム:1/8で展開)にて精製し、遊離アミン(48.3mg)を得た。Rf: 0.32(メタノール:クロロホルム=1:4)

0.1N塩化水素/エタノール(1.1等量)を加え塩酸塩(標記化合物)とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿をエタノールから再結晶し、50℃で減圧乾燥して標記化合物(38.7mg)の粉末を得た。

実施例 8

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]フェニルメタンスルホンアミド塩酸塩

A. 1-(3-(ベンジルスルホニルアミノ)フェニル)エタノン(中間体15)の合成

実施例7の中間体14の合成法に従って、3'-アミノアセトフェノン(東京化成社製、300mg)、ベンジルスルホニルクロリド(東京化成社製、427mg)、ピリジン(3ml)から719mgの標記化合物を調製した。

B. 2-プロモニー-[3-(ベンジルスルホニルアミノ)フェニル]エタノン(中間体15-1)の合成

実施例 7 の方法に従って、中間体 15 (700 mg) の 1, 4-ジオキサン溶液 (6.8 ml) に臭素 (130 μ l) を加え反応させ、標記化合物を含む分画 (786 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ではモノ Br 体 29%, ジ Br 体 58%, 原料 13% の積分比を示した。混合物のまま次の反応に使用した。

C. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]フェニルメタンスルホンアミド塩酸塩の合成

無水アセトニトリル (40 ml) - 無水ジメチルホルムアミド (4 ml) 混合溶媒中の中間体 2 (400 mg) の溶液に、中間体 15-1 (465 mg、58% 純度) の無水アセトニトリル (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて加え 80 分間攪拌した。

次いで、この混合物を室温 (~22℃) に温め、70 分間攪拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (244 mg) の無水エタノール (20 ml) 溶液を室温にて加えた。60 分間攪拌後、1.0 規定塩酸で反応を停止させ (pH 4)、ついでエタノールアミンを加えた。10 分間攪拌後、混合物を酢酸エチル (60 ml) で希釈水洗後 (60 ml)、有機層を飽和食塩水で二回洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗生成物を得た。これを PTL C (メタノール/クロロホルム: 1/8 で展開) にて精製し、遊離アミン (66 mg) を得た。Rf: 0.16 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

0.1N 塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱をジエチルエーテルで洗浄し、46℃で減圧乾燥して標記化合物 (60 mg) の粉末を得た。

実施例 9

(±)-N-[3-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル

アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例7の方法に従って、中間体5 (224.6 mg) と中間体14 (170 mg) から標記化合物を合成した (但し以下の変更を加えた。すなわちジメチルホルムアミドは加えず、粗生成物の精製はクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム: 1/20 ~ 1/10) で2回行った)。遊離アミン (98.4 mg) を0.1 N塩化水素/エタノール (1.1 等量) により塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱をジエチルエーテルで洗浄し、46°Cで減圧乾燥して標記化合物の粉末を得た。
Rf: 0.27 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

実施例10

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

A. N-[7-[2-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]エトキシ]-9H-フルオレン-2-イル]アセタミド (中間体16) の合成

実施例1の工程Bに従いジメチルホルムアミド (3 ml) 中、2-アセタミド-7-ヒドロキシフルオレン (300 mg, SALOR社製)、中間体0 (485.5 mg)、炭酸カリウム (241.2 mg) を反応させた (70°Cで24時間加熱した)。酢酸エチルと水を加え、抽出後水洗し有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 1:20) で精製し、標記化合物 (431.9 mg) を得た。Rf: 0.47 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

B. N-[9H-7-(2-アミノエトキシ)フルオレン]-2-アセタミド (中間体17) の合成

実施例1の工程Cに従い、中間体16 (572.9 mg) に30%臭化水素酢酸溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、ジエチルエーテル

を加え、析出した沈殿を濾取した。水とNaOHを加えpH10に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物(256.7 mg)を得た。Rf: 0.06 (メタノール:クロロホルム=1:5)

C. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンホルンアミド塩酸塩の合成

実施例7に従い、中間体17(253.2 mg)と中間体14(154.1 mg)から標記化合物を合成した(但し以下の変更を加えた。すなわちジメチルホルムアミドは加えず、粗生成物の精製はクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム:1/10)と、PTLC(メタノール/クロロホルム:1/5で展開)にて行った)。遊離アミン(52.3 mg)を0.1N塩化水素/エタノール(1.1等量)により塩酸塩(標記化合物)とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿をジエチルエーテルで洗浄し46℃で減圧乾燥して標記化合物の粉末(45.1 mg)を得た。Rf: 0.40 (メタノール:クロロホルム=1:5)。

実施例11

(±)-N-[3-[2-[1-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンホルンアミド塩酸塩

A. (R)-[1-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミン(中間体18)の合成

(R)-(-)-2-アミノ-1-プロパノール(4.82 g、アルドリッチ社製)をテトラヒドロフラン(157 ml)に溶解し、室温にてジ-tert-ブチルジ-カーボネート(13.84 g)を加え18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し白色固体(11 g)を得た。

上記白色固体(10.3 g)およびトリフェニルフォスフィン(17.76

g)を塩化メチレン(147ml)に溶解し、氷冷下N-クロロこはく酸イミド(9.3g)を少量ずつ加え、室温にて23時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(R)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-クロロプロパン(5.89g)を得た。Rf=0.89(メタノール:クロロホルム=1:9)

2-ヒドロキシカルバゾール(734mg)および上記化合物(815.6mg)のジメチルホルムアミド溶液(9.6ml)に室温にて無水炭酸カリウム(1588mg)およびヨウ化カリウム(190mg)を加え、実施例1の工程Bの合成法に準じた方法により反応、処理することにより(R)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-プロピルオキシ)カルバゾール(597mg)を得た。Rf=0.81(メタノール:クロロホルム=1:9)

上記化合物(597mg)に30%臭化水素酢酸溶液(10ml)を加え、実施例1の工程Cの合成法に準じた方法により反応、処理することにより中間体18(258mg)を得た。Rf=0.06(メタノール:酢酸エチル=1:10)

B. (±)-N-[3-[2-[1-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2R-イル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンズルホンアミド塩酸塩の合成

実施例7に従い、中間体18(120mg)と中間体14(190mg)とを反応・処理することにより標記化合物を合成した(但し以下の変更を加えた)。すなわち、カップリング工程に置いて、塩基触媒としてトリエチルアミン(72μl、1等量)を用いた。粗生成物の精製はPTLC(メタノール/酢酸エチル:1/9で展開)にて行った。遊離アミン(87.5mg)を0.1N塩化水素/エタノール(1.1等量)により塩酸塩(標記化合物)とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱をジエチルエーテルで洗浄し、46℃で減圧乾燥して標記化合物の粉末(80.5mg)を得た。Rf

: 0.19 (メタノール:酢酸エチル=1:10)

実施例 12

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

A. (R)-2-ブロモ-1-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール(中間体19)の合成

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-1-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール(カイザー(C. Kaiser)ら、J. Med. Chem., 17, 49 (1974))により報告された方法により調製(1.01g、70%純度)と(R)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザポロール(100mg、東京化成社製、以下、不斉触媒と称する。但し(R)もしくは(S)体がある。)の無水テトラヒドロフラン(20ml、用時調製)溶液に、水-塩寒剤冷却撹拌下、2Mボラン・ジメチルスルフィド錯体-テトラヒドロフラン溶液(2.16ml、アルドリッチ社製)を5分間かけて滴下して加え、同温にて2時間撹拌した。

次に酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2~1:1)で精製し、標記化合物(1.015g)を得た。Rf:0.41(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

保持時間:35.7分、分析条件:カラム:キラルセルOB(4.6mmφ x 25cm)(ダイセル社製);移動相:n-ヘキサン/2-プロパノール=7/3;流速:0.5ml/分;検出波長:254nm;温度:35℃

B. (R)-3-ニトロ-4-ベンジルオキシ- [2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]ベンゼン(中間体20)の合成

上記中間体19 (695.6 mg) のアセトン (30 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (2.96 g、和光純薬社製) を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却後、混合物を濾過し、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣にクロロホルムと水を加え、有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた油状物 (0.78 g)、イミダゾール (408.5 mg) およびジメチルアミノピリジン (24.4 mg) ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、水冷下塩化トリエチルシラン (452 mg) を加えた。直ちに室温まで温め1.5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、2%硫酸銅溶液、水、ついで飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3) で精製し、標記化合物 (915 mg) を得た。Rf: 0.76 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)

C. (R)-N, N-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] - [2-(トリエチルシリルオキシ) -2-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ) フェニル]] エチル] アミン (中間体21) の合成

上記中間体20 (289 mg)、中間体2 (165 mg) およびヒューニッヒ塩基 (0.51 ml、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (1.5 ml) 溶液を60℃で8時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (40 ml) および水 (40 ml) を加え抽出し、水層をさらに酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム~メタノール: クロロホルム=1:49) で精製し、標記化合物 (173 mg) を得た。Rf: 0.60 (メタノール: クロロホルム=1:9)

D. (R)-N, N, N-[(ベンジルオキシカルボニル) - [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] - [2-(トリエチルシリルオキシ) -2-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ) フェニル]] エチル] アミン (中間体22) の合成

上記アミン (173 mg) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (45 μ l) を加え、水冷攪拌下、ベンジルクロロホルメート (43 μ l

、アルドリッチ社製)を加えた。30分攪拌後、室温にて8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ノルマルヘキサン=1:5~1:3)で精製し、標記化合物(200mg)を得た。Rf:0.55(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

保持時間:14.7分,分析条件:カラム:キラルセルOJ-R(4.6mmφx15cm)(ダイセル社製);移動相:0.5M NaClO₄/CH₃CN=20/80;流速:0.7ml/分;検出波長:254nm;温度:30℃

E. (R)-N,N,N-[(ベンジルオキシカルボニル) - [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル] - [2-(トリエチルシリルオキシ)-2-[3-アミノ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エチル]アミン(中間体23)の合成

アルゴン置換した上記ニトロ体(200mg)のメタノール(14ml)溶液に、氷冷下、酸化白金(無水、5mg、和光純薬社製)を加え、1気圧水素にて還元した。6時間攪拌後、アルゴン置換し、クロロホルムで希釈し濾過した。減圧下溶媒留去し標記化合物(183mg)を得た。Rf:0.32(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)

F. (R)-N-[5-[2-[ベンジルオキシカルボニル-2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(中間体24)の合成

上記アミン体(183mg)のピリジン(1ml)溶液に、室温下、メタンホルニルクロリド(20μl)を加え、1時間攪拌後、水を加え3時間攪拌し、氷冷し析出した沈殿を濾取した。酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して標記化合物(192mg)を得た。Rf:0.44(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

G. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例1工程Cの手順に従って、上記メタンスルホンアミド体(192mg)を30%臭化水素酢酸溶液(4ml)により、ベンジルオキシカルボニル基とトリエチルシリル基を除去した。続いて、実施例1工程Eの手順に従って、水素雰囲気下10%パラジウム/炭素(71mg、メルク社製)を用いて、ベンジル基を水素化分解し、常法により塩酸塩化する事により、標記化合物を得た。

保持時間: 40.6分, 分析条件: カラム: キラルセルOJ-R (ダイセル社製); 移動相: 0.5M NaClO₄/CH₃CN=7/23; 流速: 0.5ml/分; 検出波長: 254nm; 温度: 40℃

実施例13

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

(S)体の不斉触媒(東京化成社製)を用いた以外は、実施例12と同様に反応させ、処理した。

A. (S)-2-ブロモ-1-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール

保持時間: 47.3分, 分析条件: カラム: キラルセルOB (ダイセル社製); 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=7/3; 流速: 0.5ml/分; 検出波長: 254nm; 温度: 35℃

D. (S)-N,N,N-[(ベンジルオキシカルボニル)-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]-[2-(トリエチルシリルオキシ)-2-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]]エチル]アミンの合成

保持時間：9.8分、分析条件：カラム：キラルセルOJ-R（ダイセル社製）；移動相：0.5M NaClO₄/CH₃CN=2/8；流速：0.7ml/分；検出波長：254nm；温度：30℃

G. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

保持時間：47.5分。分析条件：カラム：キラルセルOJ-R（ダイセル社製）；移動相：0.5M NaClO₄/CH₃CN=77/23；流速：0.5ml/分；検出波長：254nm；温度：40℃

実施例14

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩
以下実施例12に記載の手順に準じて合成した。ただし、実施例12工程Gにおける、10%パラジウム/炭素による水素化分解は行わなかった。

A. (R)-2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール（中間体25）の合成

2-ブロモ-1-(3'-ニトロフェニル)エタノール（769mg）と上記不斉触媒（R体、100mg、東京化成社製）の無水テトラヒドロフラン（20ml、用時調製）溶液に、氷-塩寒剤冷却攪拌下、2Mボラン・ジメチルスルフィド錯体-テトラヒドロフラン溶液（2.16ml、アルドリッチ社製）を5分間かけて滴下して加え、反応・処理して、標記化合物（768mg）を得た。Rf：0.72（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）

保持時間：9.02分、分析条件：カラム：キラルセルAD（ダイセル社製）；移動相：n-ヘキサン/エタノール=1/1；流速：0.5ml/分；検出波長：254nm；温度：35℃

B. (R)-3-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]

ーニトロベンゼン（中間体26）の合成

上記中間体25（768mg）のアセトン（30ml）溶液に、ヨウ化ナトリウム（2.96g、和光純薬社製）を加え、反応・処理した。得られたヨウ化物（795mg）、イミダゾール（408.5mg）およびジメチルアミノピリジン（24.4mg）ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解し、氷冷下塩化トリエチルシラン（452mg）を加え反応・処理して標記化合物（994mg）を得た。Rf：0.43（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）

C. (R)-N, N-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]-[2-(トリエチルシリルオキシ)-2-(3-ニトロフェニル)]エチル]アミンの合成

上記中間体26（451mg）、中間体2（330mg）およびヒューニッヒ塩基（1.02ml、アルドリッチ社製）のジメチルホルムアミド（2ml）溶液を反応・処理して、標記化合物（217mg）を得た。

D. (R)-N, N, N-[(ベンジルオキシカルボニル)-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]-[2-(トリエチルシリルオキシ)-2-(3-ニトロフェニル)]エチル]アミン（中間体27）の合成

上記アミン（217mg）を塩化メチレン（2ml）に溶解し、トリエチルアミン（66μl）を加え、氷冷攪拌下、ベンジルククロホルメート（63μl、アルドリッチ社製）を加え反応・処理して標記化合物（261mg）を得た。Rf：0.32（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

E. (R)-N, N, N-[(ベンジルオキシカルボニル)-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]-[2-(トリエチルシリルオキシ)-2-(3-アミノフェニル)]エチル]アミンの合成

アルゴン置換した上記ニトロ体（261mg）のメタノール（5.5ml）溶液に、氷冷下、酸化白金（無水、5mg、和光純薬社製）を加え、1気圧水素にて還元・処理して、標記化合物（236mg）を得た。

F. (R)-N-[3-[2-[ベンジルオキシカルボニル]-2-(9H

ーカルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]フェニル]メタンスルホンアミド(中間体28)の合成

上記アミン体(236mg)のピリジン(1ml)溶液に、室温下、メタンスルホンクロリド(30 μ l)を加え、反応・処理して、標記化合物(253mg)を得た。Rf: 0.25(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

G. (R)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例1工程Cの手順に従って、上記メタンスルホンアミド体(253mg)に30%臭化水素酢酸溶液(5ml)を加え、反応・処理して、標記化合物を得た。

保持時間: 29.3分, 分析条件: カラム: キラルセルOJ-R (ダイセル社製); 移動相: 0.5M NaClO₄/CH₃CN=7/3; 流速: 0.5ml/分; 検出波長: 254nm; 温度: 30°C

実施例15

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

(S)体の不斉触媒(東京化成社製)を用いた以外は、実施例14と同様に反応させ処理した。

A. (S)-2-ブromo-1-(3-ニトロフェニル)エタノール

保持時間: 8.18分, 分析条件: カラム: キラルセルAD (ダイセル社製); 移動相: n-ヘキサン/エタノール=1/1; 流速: 0.5ml/分; 検出波長: 254nm; 温度: 35°C

G. (S)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド

塩酸塩

保持時間：25.3分、分析条件：カラム：キラルセルOJ-R（ダイセル社製）；移動相：0.5M NaClO₄/CH₃CN=7/3；流速：0.5ml/分；検出波長：254nm；温度：30℃

実施例16

(±)-N-メチル-3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

A. N-メチル-3-アセチルベンゼンスルホンアミドの合成

3-アセチルベンゼンスルホンイルフロリド(2g、アクロス社製)のピリジン(20ml)溶液に、室温にて40%メチルアミン/メタノール(2.02ml、和光純薬社製)を加え、2時間攪拌した。さらに、40%メチルアミン/メタノール(2.02ml)を追加し、40分間攪拌した。5規定塩酸と水(約40ml)を加え反応を停止し(pH4)、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、乾燥後、減圧下溶媒留去することにより標記化合物(996mg)を得た。Rf:0.64(メタノール:クロロホルム=1:10)

B. N-メチル-3-(2-ブプロモアセチル)ベンゼンスルホンアミド(中間体29)の合成

上記化合物(990mg)の1、4-ジオキサン(15.8ml)溶液に、臭素(769mg)を加え、60℃にて、一時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣に水(18ml)を加え氷冷下激しく攪拌した。生じた沈殿を碎き、濾取し水洗した。室温にて減圧下乾燥し、標記化合物(1.18g)を得た。Rf:0.63(メタノール:クロロホルム=1:10)

C. (±)-N-メチル-3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例1工程Dに記載の手順に従って、上記中間体29(0.59g)、中

間体2のHBr塩(0.59g)、水素化ホウ素ナトリウム(0.38g)およびエタノールアミン(1ml)を反応させ、処理することにより標記化合物(227.8mg)を得た(但し、以下の変更を加えた。塩基触媒として、トリエチルアミン(0.56ml、2等量)を用いた。また精製は、カラムクロマトグラフィ(メタノール:酢酸エチル=1:5)、ついでPTLC(メタノール:酢酸エチル=1:5)で行った)。Rf:0.28(メタノール:酢酸エチル=1:5)

実施例17

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]ホルムアミド塩酸塩

A. 1-(3-ホルミルアミノフェニル)エタノンの合成

1-(3-アミノフェニル)エタノン(2g、東京化成社製)のジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、氷冷搅拌下、ギ酸(15ml)と無水酢酸(5ml)の混合物を加え、2.5時間搅拌した。ついで室温にて15時間搅拌した後、さらにギ酸(3ml)と無水酢酸(1ml)の混合物を加え、室温にて8時間搅拌した。混合物に、水(150ml)と酢酸エチル(150ml)を加え、抽出した。有機層を二回水洗し、乾燥後、減圧下溶媒留去して、標記化合物(1.69g)を得た。Rf:0.65(メタノール:クロロホルム=1:10)

B. (±)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]ホルムアミド塩酸塩の合成

上記1-(3-ホルミルアミノフェニル)エタノン(1.6g)の1,4-ジオキサン(33.4ml)溶液に、臭素(1.63g)を加え、60℃にて、一時間搅拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣に水(40ml)を加え氷冷下激しく搅拌した。この混合物に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣にクロロホルムとメタノールを加え、析出した沈殿を濾過し

た。濾液を減圧下溶媒留去し、2-ブロモ-1-(3-ホルミルアミノフェニル)エタノンを含む混合物(975mg)を得た。

実施例1工程Dに記載の手順に従って、上記ブロモ体を含む混合物(300mg)、中間体2のHBr塩(363mg)、水素化ホウ素ナトリウム(239mg)およびエタノールアミン(0.6ml)を反応させ、処理することにより、標記化合物(73mg)を得た(但し、以下の変更を加えた。塩基触媒として、トリエチルアミン(0.34ml、2等量)を用いた。また精製は、PTLC(メタノール:酢酸エチル=1:3)について、塩酸塩にした後、メタノール-酢酸エチルから不純物を沈殿させ濾過することにより行った)。Rf: 0.26(メタノール:酢酸エチル=1:3)

実施例18

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)]エタノール塩酸塩

A. (±)-[2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル)エタノールの合成

実施例1工程Dに記載の手順に従って無水アセトニトリル(25.5ml)-無水ジメチルホルムアミド(20ml)混合溶媒中の中間体2のHBr塩(435mg)の溶液に、トリエチルアミン(409μl)と無水アセトニトリル(6.4ml)中の2-ブロモ-1-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノン(カイザー(Carl Kaiser)ら、J. Med. Chem., 17, 49~57(1974)により報告された方法により調製)(0.52g、70%純度)の溶液、無水エタノール(13ml)中の水素化ホウ素ナトリウム(287mg)の溶液を順次加え、反応処理して、標記化合物(61.8mg)を得た。Rf: 0.24(メタノール:クロロホルム=1:10)

B. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エ

チル] アミノ] -1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) エタノール塩酸塩の合成

上記工程Aの化合物(127.6mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に、ドライアイス-アセトン冷媒冷却下三臭化ホウ素の1Mジクロロメタン溶液(0.69ml、アルドリッチ社製)を2分かけて滴下した。そのまま1時間攪拌し、更に氷冷下5分間攪拌した。反応混合物にメタノール(10ml)を加え反応を停止し、飽和重曹水でpH8~9に調整し酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し減圧下に溶媒留去した。残渣を酢酸エチルでトリチュレートして濾取し標記化合物の遊離の塩基(87.6mg)を得た。これを0.1規定HCl/エタノールを用いて標記化合物である塩酸塩(93.0mg)とした。Rf: 0.33 (メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例19

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)エタノール・2塩酸塩

実施例18の化合物(15mg)を、実施例12工程Eに記載の手順に従って、メタノール(1ml)-テトラヒドロフラン(1ml)の混合溶媒の溶解し、氷冷下、酸化白金(無水、1.1mg、和光純薬社製)を加え、反応処理して標記化合物(10.2mg)を得た。Rf: 0.15 (メタノール:酢酸エチル=1:3)

実施例20

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]ウレア塩酸塩

実施例1工程Dに記載の手順に従って、無水アセトニトリル(26ml)-無水ジメチルホルムアミド(10ml)混合溶媒中の中間体2のHBr塩(43

5 mg) の溶液に、トリエチルアミン (409 μ l) と無水アセトニトリル (6.4 ml) 中の 2-ブロモ-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-ウレイドフェニル]エタノン(カイザー (Carl Kaiser) ら、J. Med. Chem.、17、49~57 (1974) により報告された方法により調製) (0.54 g) の溶液、無水エタノール (13 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (287 mg) の溶液を順次加え、反応処理して、標記化合物 (59.3 mg) を得た。Rf: 0.15 (メタノール: クロロホルム=1:10)

実施例 21

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]ウレア塩酸塩の合成

実施例 2 に記載の手順に従って、実施例 20 の化合物 (40 mg、メタノール (5.3 ml) 溶液) を、10%パラジウム/炭素 (25 mg) を用いて水素化分解し、標記化合物 (29.8 mg) を得た。Rf: 0.08 (メタノール: クロロホルム=1:10)

実施例 22

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]ホルムアミド塩酸塩の合成

実施例 1 工程 D に記載の手順に従って、無水アセトニトリル (22 ml) - 無水ジメチルホルムアミド (6 ml) 混合溶媒中の中間体 2 の HBr 塩 (435 mg) の溶液に、トリエチルアミン (409 μ l) と無水アセトニトリル (10 ml) 中の 2-ブロモ-1-[3-(ホルミルアミノ)-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノン(カイザー (Carl Kaiser) ら、J. Med. Chem.、17、49~57 (1974) により報告された方法により調製) (

0.52 g) の溶液、無水エタノール (13 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (287 mg) の溶液を順次加え、反応処理して、標記化合物 (57.0 mg) を得た。Rf: 0.18 (メタノール: クロロホルム = 1: 10)

実施例 23

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミド塩酸塩の合成

実施例 2 に記載の手順に従って、実施例 22 の化合物 (40 mg、メタノール (5.8 ml) 溶液) を、10%パラジウム/炭素 (27 mg) を用いて水素化分解し、標記化合物 (28.1 mg) を得た。Rf: 0.08 (メタノール: クロロホルム = 1: 10)

実施例 24

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-N,N-ジメチルスルファミド塩酸塩の合成

実施例 1 工程 D に記載の手順に従って、無水アセトニトリル (26 ml) - 無水ジメチルホルムアミド (10 ml) 混合溶媒中の中間体 2 の HBr 塩 (435 mg) の溶液に、トリエチルアミン (410 μl) と無水アセトニトリル (6.5 ml) 中の 2-ブロモ-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-(ジメチルスルファモイルアミノ)フェニル]エタノン (カイザー (Carl Kaiser) ら, J. Med. Chem., 17, 49~57 (1974) により報告された方法により調製) (0.64 g) の溶液、無水エタノール (15 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (287 mg) の溶液を順次加え、反応処理して、標記化合物 (70.5 mg) を得た。Rf: 0.17 (メタノール: クロロホルム = 1: 10)

実施例 25

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド塩酸塩の合成

実施例 2 に記載の手順に従って、実施例 24 の化合物 (40 mg、メタノール (5.1 ml) 溶液) を、10%パラジウム/炭素 (24 mg) を用いて水素化分解し、標記化合物 (38.3 mg) を得た。Rf: 0.38 (メタノール: 酢酸エチル = 1:3)

実施例 26

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[3-(メチルアミノ)-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール・2塩酸塩

カイザー (Carl Kaiser) ら、J. Med. Chem., 17, 49-57 (1974) により報告された方法に従って、水素化リチウムアルミニウム (50 mg、和光純薬社製) のテトラヒドロフラン (2 ml) 懸濁液に、攪拌下、実施例 22 の化合物 (500 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下し、反応・処理して、標記化合物 (381 mg) を得た。Rf: 0.13 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

実施例 27

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[3-(メチルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]エタノール・2塩酸塩

実施例 2 に記載の手順に従って、実施例 26 の化合物 (200 mg、メタノール (25 ml) 溶液) を、10%パラジウム/炭素 (100 mg) を用いて水素化分解し、標記化合物 (153 mg) を得た。Rf: 0.09 (メタノール:

クロロホルム=1:10)

実施例28

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-フロロフェニル)エタノール塩酸塩

A. (±)-2-フロロスチレンオキシド(中間体30)の合成

2-フロロスチレン(5.00g、アルドリッチ社製)の塩化メチレン(200ml)溶液に、氷冷下メタクロロ過安息香酸(17.7g、関東化学社製)とリン酸二ナトリウム(18.6g)を加え、20時間室温まで攪拌する。氷冷し、析出した結晶を2回別し、残査にチオ硫酸ナトリウム水溶液(180ml)を加え洗浄し、有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:19)で精製し、標記化合物(0.38g)を得た。Rf:0.57(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)

B. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-フロロフェニル)エタノール塩酸塩の合成

アルゴン雰囲気下、中間体2(452.6mg)にジメチルスルホキシド(1.6ml)とN、O-ビス(トリメチルシリル)アセタミド(1.06ml、25%アセトニトリル溶液、東京化成社製)を加え室温で30分間攪拌した。ついで、中間体30(290mg)を加え、70℃で70時間攪拌した。

次に室温まで冷却し、6規定塩酸(2ml)を加え5分攪拌し、5規定水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥、減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム~メタノール:クロロホルム=3:100~7:100)で精製し、標記化合物の遊離のアミンを得た。Rf:0.20(メタノール:クロロホルム=1:9)0.1規定塩酸エタノール溶液を用い、標記化合物(268mg)を得た。

実施例 29

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノール塩酸塩

A. 2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシ)フェニルエタノン(中間体31)の合成

アルゴン雰囲気下、臭化銅(II)(7.4g)を酢酸エチル(100ml)に懸濁し、加熱還流撹拌下、1-(4-ベンジルオキシ)フェニルエタノン(5g、トランスワールド社製)のクロロホルム(100ml)溶液を加えた。5.5時間還流した後、62℃に冷却しクロロホルム(100ml)で希釈した後、懸濁液を熱濾過し、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルアルコールに懸濁し、析出物を濾取し、冷イソプロピルアルコールで洗浄後乾燥し、標記化合物(4.52g)を淡黄色結晶として得た。

B. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール(中間体32)の合成

中間体31(400mg)と中間体2(534mg)を実施例1の工程Dの手順に従って反応処理して、標記化合物(120mg)を得た。但し、粗生成物はカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=8:1)で精製した。

C. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノールの合成

中間体32(120mg)をジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、酢酸(100μl)を加え、ついで10%パラジウム/炭素(110mg)をジメチルホルムアミド(2ml)でリンスして加え、1気圧水素雰囲気下50分間水素化分解した。実施例2の方法に従って処理し標記化合物(88mg)を得た。

Rf: 0.31(メタノール:酢酸エチル=1:3)

実施例 30

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール酢酸塩

A. 2-ブロモ-1-(2-ベンジルオキシ)フェニルエタノンの合成

アルゴン雰囲気下、臭化銅(II)(14.6g)を酢酸エチル(175ml)に懸濁し加熱還流撹拌下、1-(2-ベンジルオキシ)フェニルエタノン(6.35g、トランスワールド社製)のクロロホルム(175ml)溶液を加えた。実施例29の工程Aに従って処理して、標記化合物を含む分画(9.32g)を得た。これ以上の精製は行わず、次の反応に使用した。

B. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノール(中間体33)の合成

上記化合物(442mg)と中間体2(400mg)を実施例1の工程Dの手順に従って反応、処理して、標記化合物(31.9mg)を得た。但し、粗生成物はカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)で精製した。

D. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール酢酸塩の合成

中間体33(31.9mg)をメタノール(4.7ml)に溶解し、酢酸(4μl)を加え、1気圧の水素下、10%パラジウム/炭素(22.3mg)を用いて水素化分解した(室温、5時間)。触媒をセライト濾過し、クロロホルム、メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液を合一し、減圧下溶媒を留去して、標記化合物(18.5mg)を粉末性固体として得た。Rf:0.13(メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例 31

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]

アミノ]-1-フェニルエタノール塩酸塩

中間体 2-HBr 塩 (140 mg) とトリエチルアミン (110 μ l) のメタノール (5 ml) 溶液に、フェニルグリоксиザール (92.0 mg) を加え、水浴上で 4 分間加熱した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (120 mg) を 2 回に分けて 10 分間おきに加え、室温で 20 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルと水を加え、分液後、有機溶媒を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:2.5) で精製し標記化合物 (116.3 mg) を取得した。Rf: 0.34 (メタノール:クロロホルム=1:10) 塩酸塩として、エタノールより再結晶し 93.8 mg 取得した。

実施例 32

(R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール塩酸塩

中間体 2 (200 mg) にジメチルスルホキシド (0.5 ml) と (R)-(+)-スチレンオキシド (102 μ l, アルドリッチ社製) を加え、70℃で 70 時間攪拌した。水と炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥、減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:20) で精製し、標記化合物 (93.4 mg) を得た。

Rf: 0.34 (メタノール:クロロホルム=1:10) 光学純度は、キラルセル OD-R (4.6 mm ϕ x 25 cm, ダイセル化学社製) を用いた高速液体クロマトグラフィーで、ほぼ 100% R 体であった。分析は、移動相 0.5 M NaClO₄/CH₃CN=1/1 で、流速は 0.5 ml/分、検出波長 254 nm、カラム温度 25℃の条件で実施し、保持時間は R 体、S 体それぞれ 3.2、3.2、4 分であった。塩酸エタノール溶液を用い塩酸塩 (70 mg) を得た。

実施例 33

(S)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール塩酸塩

中間体 2 (70.4 mg) にジメチルスルホキシド (0.3 ml) と (S) - (-) - スチレンオキシド (36 μ l、アルドリッチ社製) を加え、70℃で 70 時間攪拌した。水と炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥、減圧下溶媒を留去し、PTLC (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (22.4 mg) を得た。Rf : 0.34 (メタノール：クロロホルム = 1 : 10) 光学純度は、実施例 32 の高速液体クロマトグラフィーを用いて、同条件で分析した結果、ほぼ 100% S 体であり、保持時間は 32.4 分であった。塩酸エタノール溶液を用い、塩酸塩 (15 mg) を得た。

実施例 34

(±) - 2 - [N - [2 - (ジベンゾフラン-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - フェニルエタノール塩酸塩

中間体 5・HBr 塩 (105 mg) とトリエチルアミン (105 μ l) のメタノール (5 ml) 溶液に、フェニルグリオキサール (69 mg) を加え、実施例 31 の合成法に準じて反応、処理することにより、標記化合物 (63.6 mg) を得た。Rf : 0.48 (メタノール：クロロホルム = 1 : 10) 塩酸エタノール溶液を用い、塩酸塩 (40 mg) を得た。

実施例 35

(R, R) - 2 - [N - [1 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) プロパン-2-イル] アミノ] - 1 - フェニルエタノール塩酸塩

実施例 11 の方法に従って合成した 2 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-プロピルオキシ) 9H-カルバゾール (597 mg) に 30% 臭化水素酢酸溶液 (10 ml) を加え実施例 32 の合成法に準じた方法により反応、処理することにより標記化合物 (258 mg) を得た。Rf = 0.47 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) 光学純度は、実施例 32 の高速液体クロマトグ

ラフィーを用いて、30℃で行う以外は同条件で分析した結果、ほぼ100% (R, R) 体であり、保持時間は27.3分であった。6N塩酸により塩酸塩 (280mg) とした。

実施例36

(±)-2-[N-[2-[(9H-3-アミノカルバゾール)-2-イルオキシ]エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール・2塩酸塩

A. N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アセトアミド (中間体34) の合成

中間体2 (1g) とトリエチルアミン (0.93ml、和光純薬社製) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、氷冷攪拌下、塩化アセチル (0.4ml、和光純薬社製) のジクロロメタン (2ml) 溶液を加えた。氷冷下2.5時間攪拌し、ついで室温に温めた。酢酸エチルと水を加え、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、減圧下溶媒留去した。室温で減圧乾燥して、標記化合物 (1.16g) を得た。Rf: 0.47 (メタノール: クロロホルム=1:9)

B. N-[2-[(9H-3-ニトロカルバゾール)-2-イルオキシ]エチル]アセトアミド (中間体35) の合成

60℃にて、上記中間体34 (500mg) の酢酸 (20ml) 溶液に、攪拌下20%硝酸 (0.4ml) を加えた。1分後、水-水 (20ml) を加え攪拌し、さらに水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、5規定の水酸化ナトリウム溶液でpH8に調整し、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後溶媒を減圧下留去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=1:50) で精製し、標記化合物 (271.2mg) を得た。Rf: 0.50 (メタノール: クロロホルム=1:9, 2回展開)

C. N-[2-[(9H-3-ニトロカルバゾール)-2-イルオキシ]エチル]アミン (中間体36) の合成

中間体35 (100mg) を2.5規定塩酸に懸濁し、室温で10日間攪拌

した後、100℃にて4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、5規定水酸化ナトリウム溶液でpH10に調整し、抽出乾燥後、減圧下溶媒留去して標記化合物(71.2mg)を得た。Rf:0.11(メタノール:クロロホルム=1:10、3回展開)

D. (±)-2-[N-[2-[(9H-3-ニトロカルバゾール)-2-イルオキシ]エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール塩酸塩(中間体37)の合成

中間体36(71.2mg)、フェニルグリオキザール(52.8mg、東京化成社製)およびトリエチルアミン(54.8μl)をメタノール(5ml)に溶解し、70℃にて4分間加熱攪拌した。ついで水冷し、攪拌下水素化ホウ素ナトリウム(79mg)を加えた。徐々に室温まで昇温しながら21時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え15分攪拌し、有機層を分取し、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣(112.1mg)をカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:25)で精製し、標記化合物(17.1mg)を得た。Rf:0.34(メタノール:クロロホルム=1:10)

E. (±)-2-[N-[2-[(9H-3-アミノカルバゾール)-2-イルオキシ]エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール・2塩酸塩

中間体37の化合物(71.8mg)のメタノール(3.7ml)溶液に、濃塩酸(0.16ml)と鉄粉(68.6mg、関東化学社製)を順次加え、室温にて3.5時間攪拌し、ついで40℃にて5分間攪拌した。水と5規定水酸化ナトリウム溶液でpH9に調整し、酢酸エチルで抽出し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣を0.1規定塩化水素/エタノール(4ml)を加え、減圧下溶媒留去し、エタノール-酢酸エチルから再結晶した。結晶を濾取し、酢酸エチル、ジエチルエーテルで順次洗浄し減圧下乾燥し、標記化合物(29mg)を得た。Rf:0.14(フリー体)(メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例 37

(土) -N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩

A. 3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)ジベンゾチオフェン(中間体38)の合成

3-ヒドロキシジベンゾチオフェン(370, 6mg、文献(H. Kudo, J. Heterocycl. Chem., 22(1), 215-218, 1985)に記載の方法に準じて調製)と炭酸カリウム(768mg)のジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、中間体0(720mg)を加え60℃で30時間加熱した。酢酸エチルと水を加え、抽出後水洗し有機層を乾燥後減圧下溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:100)で精製し、標記化合物(637mg)を得た。Rf: 0.17(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)

B. 2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミン(中間体39)の合成

中間体38(637mg)に30%臭化水素酢酸溶液(12ml)を加え、室温で2.5時間攪拌した。水冷下、ジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取した。水とNaOHを加えpH10に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下除去し、標記化合物(334, 2mg)を得た。Rf: 0.10(メタノール:クロロホルム=1:10)

C. (土) -N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体39(334, 2mg)の無水アセトニトリル(14ml)溶液に、中間体3(780mg、70%純度)の無水アセトニトリル(7ml)溶液とトリエチルアミン(210μl)をアルゴン雰囲気下0℃にて加え、氷浴からはずし83分間攪拌した。ついで、この混合物に無水エタノール(14ml)中の水

素化ホウ素ナトリウム (270 mg) の溶液を室温にて加えた。6.5 時間攪拌後、1.0 規定塩酸で反応を停止させ (pH 4)、ついでエタノールアミン (0.7 g) を加えた。10 分間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して 1.09 g の粗精製物を得た。これをカラムクロマトグラフィーで精製し (メタノール: クロロホルム = 3 : 100)、標記化合物の遊離のアミン (240.6 mg) を得た。Rf: 0.38 (メタノール: クロロホルム = 1 : 10)。一部 (46 mg) に 0.1 規定塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、50°C で減圧乾燥して標記化合物 (48.5 mg) を得た。

実施例 38

(±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 37 の化合物 (43 mg) を 1 気圧の水素下、10%パラジウム/炭素 (Merck 社製) (30 mg) およびメタノール (5 ml) を用いて水素化分解した (室温、4 時間)。触媒を濾過し、クロロホルム、メタノールついで熱メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液を合一し、減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (32.5 mg) を白色粉末性固体として得た。Rf: 0.08 (メタノール: クロロホルム = 1 : 10)

実施例 39

(±)-N'-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

A. 2-ブromo-1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ジメチルスルファモ

イル) アミノ] フェニル] エダノン (中間体 40) の合成

中間体 8 と同様 に 4-ヒドロキシアセトフェノン (東京化成社製) から 4 工程にて調製した。(ラーセン (A. A. Larsen) ら, J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967) により報告された方法。但し、ブROM 化工程においては、実施例 29 工程 A に記載の方法と同様に行った。) Rf : 0.37 (クロロホルム)

B. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド塩酸塩の合成

中間体 39 (462 mg) の無水アセトニトリル (20 ml) 溶液に、中間体 40 (470 mg) の無水アセトニトリル (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 0℃にて加え、氷浴からはずし 110 分間攪拌した。ついで、この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (215 mg) の無水エタノール (20 ml) 溶液を室温にて加えた。70 分間攪拌後、1 規定塩酸で反応を停止させ (pH 4)、ついでエタノールアミン (0.54 g) を加えた。10 分間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下濃縮して粗精製物を得た。これをカラムクロマトグラフィーで精製し (メタノール: クロロホルム = 3 : 100 溶出)、標記化合物の遊離のアミン (200.2 mg) を得た。Rf : 0.37 (メタノール: クロロホルム = 1 : 10)。これに 0.1 規定塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加え留去するのを 2 回繰り返して減圧乾燥して標記化合物 (210.8 mg) を得た。

実施例 40

(±)-N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

実施例 39 の化合物 (210.8 mg) を 1 気圧の水素下、10% パラジウム/炭素 (107 mg) およびメタノール (22.5 ml) を用いて水素化分解した (室温、4 時間)。触媒を濾過し、熱メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液を合一し、減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (137.9 mg) を得た。
Rf: 0.26 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

実施例 41

(±)-N-[3-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩
中間体 39 (462 mg) の無水アセトニトリル (20 ml) 溶液に、中間体 14 (320.2 mg) の無水アセトニトリル (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 0℃ にて加え、氷浴からはずし 115 分間攪拌した。ついで、この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (215 mg) の無水エタノール (20 ml) 溶液を室温にて加えた。75 分間攪拌後、1.0 規定塩酸で反応を停止させ (pH 4)、ついでエタノールアミン (0.54 g) を加えた。10 分間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮した。これをカラムクロマトグラフィーで精製し (メタノール: 酢酸エチル = 1:7 溶出)、標記化合物の遊離のアミンを含む画分 (251.3 mg) を得た。これを更に P TLC (メタノール: 酢酸エチル = 1:7 溶出) で精製し標記化合物の遊離のアミン (134.7 mg) を得た。Rf: 0.50 (メタノール: 酢酸エチル = 1:7)。これに 0.1 N 塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え析出した塩酸塩 (標記化合物) を濾取しエタノール、酢酸エチルついでジエチルエーテルで順次洗浄し 50℃ にて減圧乾燥して標記化合物 (93.9 mg) を得た。

実施例 42

(±)-N'-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N、N

-ジメチルスルファミド

A. (±)-N-[5-[2-ブromo-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド(中間体41)の合成

氷冷した中間体40(15.1g)の無水テトラヒドロフラン(197ml)溶液に、アルゴン下ボラン・テトラヒドロフラン錯体の1Mテトラヒドロフラン溶液(61.9ml、アルドリッチ社製)を一気に加え同温にて75分間撹拌した。酢酸エチル500mlで希釈し飽和塩化アンモニウム水を少しずつ加え有機層を2回洗浄した。有機層を分取後飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒留去した。更に真空ポンプで終夜減圧乾燥して標記化合物(14.91g)を得た。Rf: 0.27(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

B. (±)-N-[5-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド(中間体42)の合成

中間体41(14.9g)のアセトン(212.9ml)溶液にヨウ化ナトリウム(58.09g)を加え105分間加熱環流した。室温まで冷やし濾過後減圧下に溶媒留去した。残渣をジクロロメタン(240ml)と水(240ml)で分配し有機層を23.5%(w/w%)亜硫酸水素ナトリウム水で2回洗浄し、水洗いで飽和食塩水で洗浄後、乾燥し減圧下溶媒留去した。更に真空ポンプで2時間減圧乾燥して褐色タール状物(ヨード体、15.51g)を得た。これをジメチルホルムアミド(75.6ml)に溶解し室温にてイミダゾール(6.1g)、4-ジメチルアミノピリジン(346mg)を加え、ついでクロロトリエチルシラン(5.83ml)を加えた。35分間撹拌後酢酸エチル(250ml)とn-ヘプタン(100ml)で希釈し、水(125ml)、飽和硫酸銅溶液(125ml、2回)、水(125ml)について飽和食塩水(125ml)で洗浄、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しn-ヘキサン溶出画分より目的物(15.41g)を微褐色固体として得た。Rf: 0.86(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

C. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - (トリエチルシリルオキシ)エチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド (中間体 4 3) の合成

中間体 4 2 (150 mg)、中間体 5 (71.6 mg) およびヒューニッ塩基 (0.44 ml、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (0.5 ml) 溶液を 60°C で 12 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (40 ml) および水 (40 ml) を加え抽出し、水層をさらに酢酸エチルで 3 回抽出した。合一した有機層を乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム〜メタノール: クロロホルム = 1 : 49) で精製し、標記化合物 (173 mg) を得た。Rf : 0.74 (メタノール: クロロホルム = 1 : 10)

D. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミドの合成

中間体 4 3 (60.1 mg) の無水テトラヒドロフラン (2.9 ml) 溶液に酢酸 (36.8 μl) とテトラブチルアンモニウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 (574 μl) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水ついで飽和食塩水で洗浄後乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、メタノール: クロロホルム = 7 : 100 溶出画分より標記化合物 (50.0 mg) を得た。Rf : 0.39 (メタノール: クロロホルム = 1 : 10)

実施例 4 3

(±)-N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

実施例 4 2 の化合物をメタノール (5.9 ml) に溶解し 0.1 規定塩化水素/エタノール (0.92 ml)、10% Pd-炭素 (27.6 mg) を加え 1

気圧水素下 2.5 時間攪拌した。触媒を濾過し熱メタノールで洗浄後、減圧下溶媒留去した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし濾取した。50℃にて 2 時間減圧乾燥し、標記化合物 (24.7 mg) を微褐色アモルファスとして得た。Rf : 0.25 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

実施例 4 4

(±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミド

A. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - (トリエチルシリルオキシ)エチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミド (中間体 4 4) の合成

実施例 4 2 の工程 C における中間体 4 3 と同様にして、中間体 4 2 (486 mg)、中間体 1 7 (290.4 mg) およびヒューニッヒ塩基 (1.44 ml、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (1.3 ml) 溶液を 60℃で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え抽出し、水層をさらに酢酸エチルで 3 回抽出した。合一した有機層を乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム〜メタノール : クロロホルム = 1 : 49) で精製し、標記化合物 (75.3 mg) を得た。Rf : 0.51 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

B. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミドの合成

中間体 4 4 (75.3 mg) の無水テトラヒドロフラン (3.3 ml) 溶液に酢酸 (43 μl) とテトラブチルアンモニウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 (667 μl) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希

釈し飽和重曹水ついで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をエタノールでトリチュレートして標記化合物(47.1 mg)を白色粉体として得た。Rf: 0.25 (メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例 4 5

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

実施例 4 4 の化合物をメタノール(4.8 ml)に溶解し0.1 規定塩化水素/エタノール(0.78 ml)、10%Pd-炭素(25 mg)を加え1 気圧の水素下2.2 時間攪拌した。触媒を濾過し熱メタノールで洗浄後、減圧下溶媒留去した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし濾取した。50℃にて2 時間減圧乾燥し、標記化合物(40.6 mg)を得た。Rf: 0.05 (メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例 4 6

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-(3-ニトロフェニル)]エタノール・塩酸塩

中間体 2 の HBr 塩(678.6 mg)とトリエチルアミン(371 μl)の無水アセトニトリル(45 ml)-無水ジメチルホルムアミド(4.5 ml)混合溶液に、2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン(ラーセン(A. A. Larsen)ら、J. Med. Chem., 9, 88-97 (1966))により報告された方法により調製(539 mg)の無水アセトニトリル(20 ml)溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて加え1 時間攪拌した。さらに、この混合物を室温(~22℃)に温め、2 時間攪拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム(434 mg)の無水エタノール(20 ml)溶液を室温にて加えた。

1時間攪拌後、1.0規定塩酸で反応を停止させ(pH4)、エタノールアミン(1.1ml)を加えた。10分間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮して0.93gの粗精製物を得た。これを酢酸エチル/エタノールから再結晶して原料アミンを除き、濾液を濃縮して得られた残渣をPTLC(メタノール/クロロホルム:1/10で展開)にて精製し、遊離アミン(77.4mg)を得た。Rf:0.32(メタノール:クロロホルム=1:10)

0.1規定塩化水素/エタノール(1.1等量)を加え塩酸塩(標記化合物)とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱をエタノールから再結晶し、50℃で減圧乾燥して標記化合物の粉末を得た。

実施例47

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(3-アミノフェニル)エタノール・塩酸塩

実施例46の化合物(43.9mg)のメタノール(2ml)溶液に、鉄粉(38.3mg)と濃塩酸(90μl)を加え、室温で4時間攪拌した。水で希釈し、5規定-NaOHでpH10に調整し酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮して50mgの粗精製物を得た。これをPTLC(メタノール/酢酸エチル:1/4で展開)にて精製し、遊離アミン(16mg)を得た。Rf:0.30(メタノール:酢酸エチル=1:4)

0.1規定塩化水素/エタノール(1.1等量)を加え塩酸塩(標記化合物)とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱をエタノールから再結晶し、50℃で減圧乾燥して標記化合物の粉末を得た。

実施例48

(±)-N'-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]-N,N-ジメチルスル

アミド・塩酸塩

2-ブロモ-1-[3-[ジメチルスルファモイル]アミノ]フェニル
 エタノン(ラーセン(A. A. Larsen)ら、J. Med. Chem. , 9
 , 88~97(1966)により報告された方法に準じて調製(710mg)
 を用いる以外は実施例46と同様に反応・処理し、得られた残渣をPTLC(メ
 タノール/酢酸エチル:1/4で展開)にて精製し、遊離アミン(111, 2m
 g)を得た。Rf:0.52(メタノール:酢酸エチル=1:3)

0.1規定塩化水素/エタノール(1.1等量)を加え塩酸塩(標記化合物)
 とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を
 エタノールから再結晶し、50℃で減圧乾燥して標記化合物(93, 2mg)の
 粉末を得た。

実施例49

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-アセチルアミノフルオレン-2
 -イルオキシシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキ
 シフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例1に記載の方法に準じて中間体17(500mg)と、中間体3(1
 .06g、70%純度)をカップリング反応、続く水素化ホウ素ナトリウム(3
 59mg)による還元反応に付し反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー(メタノール:クロロホルム=1:9)で精製し、標記化合物の遊離のアミ
 ン(245mg)を得た。Rf:0.24(メタノール:クロロホルム=1:1
 0)一部(97mg)を0.1規定塩化水素/エタノールで塩酸塩(100mg)
 とした。

実施例50

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-アセチルアミノフルオレン-2
 -イルオキシシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフ

エニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例49の化合物(100mg)を実施例2に記載の方法に準じてメタノール(10.5ml)で溶解し、10%Pd-C(49.5mg)を用いて水素化分解反応に付した。室温にて2.5時間攪拌後触媒をセライト濾過し、触媒を熱メタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合一し減圧下溶媒留去して標記化合物(77.5mg)を得た。Rf:0.03(メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例51

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-アミノフルオレン-2-イルオキシシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例49の遊離のアミン(72.1mg)を10%塩化水素/メタノール(10ml)に溶解し室温にて41時間攪拌した。析出物を濾取しジエチルエーテルで洗浄後50℃にて減圧乾燥(40分)して標記化合物(49mg)を得た。Rf:0.27(メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例52

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-アミノフルオレン-2-イルオキシシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例51の化合物(49mg)を実施例2に記載の方法に準じてメタノール(5.4ml)に溶解し10%Pd-C(25.9mg)を用いて水素化分解反応に付した。室温にて3時間攪拌後触媒をセライト濾過し、触媒を熱メタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合一し減圧下溶媒留去して標記化合物(43.1mg)を得た。Rf:0.22(メタノール:酢酸エチル=1:3)

実施例53

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-2-プロパンスルホンアミド・塩酸塩

A. 2-ブromo-1-[4-ベンジルオキシ-3-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体45)の合成

メタンスルホンクロリドの代わりにイソプロピルスルホンクロリドを用いた他は中間体3と同様にして(但し、ブrom化は実施例2工程Aに記載の方法に準じた。)1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノン(2g)から2工程にて標記中間体(2.03g、約70%純度)を調製した。Rf: 0.19(クロロホルム)

B. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-2-プロパンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体45(1.43g、純度70%)と中間体2(686mg)を実施例1に記載の方法に準じてカップリング反応、続く水素下ホウ素ナトリウム(650mg)による還元反応に付しシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=11:89混合溶媒溶出)で精製し、標記化合物(369mg)を得た。Rf: 0.49(メタノール:クロロホルム=1:5)

0.1規定塩化水素/エタノールにて塩酸塩とした。

実施例54

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-2-プロパンスルホンアミド・塩酸塩

実施例53の化合物(369mg)を実施例2に記載の方法に準じてメタノール(39.9ml)に溶解し10%Pd-C(190mg)を用いて水素化分解反応に付した。室温にて5時間攪拌後触媒をセライト濾過し、触媒を熱メタノール

ールで洗浄した。濾液と洗浄液を合一し減圧下溶媒留去して標記化合物 (267 mg) を得た。Rf: 0.27 (メタノール: 酢酸エチル=1:3)

実施例 55

(±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (±)-N-[5-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド (中間体 46) の合成

実施例 42 の工程 A, B に記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体 9 (7.48 g) から標記化合物 (10.22 g) を得た。Rf: 0.36 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)

B. (±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド (中間体 47) の合成

実施例 42 の工程 C に記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体 46 (819 mg) と中間体 5 (500 mg) から標記化合物 (648 mg) を得た。Rf: 0.44 (メタノール: クロロホルム=1:10)

C. (±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩の合成

中間体 47 (648 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、4 規定塩化水素/ジオキサン溶液 (2.15 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌後、ジエチルエーテル (30 ml) を加え、結晶を濾過し減圧下乾燥し標記化合物 (408.8 mg) を得た。Rf: 0.61 (メタノール: 酢酸エチル=1:3)

実施例 56

(±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体48)の合成

実施例42の工程Cに記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体46(811mg)と中間体39(500mg)から標記化合物(581.8mg)を得た。Rf: 0.52(メタノール:クロロホルム=1:10)

B. (±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体48(581.8mg)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、4規定塩化水素/ジオキサン溶液(1.88ml)を加え、室温で1時間攪拌後、ジエチルエーテル(30ml)を加え、結晶を濾過し減圧下乾燥し標記化合物(412mg)を得た。Rf: 0.50(メタノール:酢酸エチル=1:3)

実施例57

(±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (±)-N-[5-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体49)の合成

実施例42の工程A, Bに記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体13(1.72g)から標記化合物(1.24g)を得た。Rf: 0.65(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

B. (±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)

エチルアミノ] - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド (中間体 50) の合成

実施例 42 の工程 C に記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体 49 (873 mg) と中間体 5 (500 mg) から標記化合物 (544 mg) を得た。
Rf: 0.49 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

C. (±) - N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体 50 (544 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、4 規定塩化水素/ジオキサン溶液 (1.75 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌後、ジエチルエーテル (30 ml) を加え、結晶を濾過し減圧下乾燥し標記化合物 (296.8 mg) を得た。Rf: 0.67 (メタノール: 酢酸エチル = 1:3)

実施例 58

(±) - N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (±) - N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド (中間体 51) の合成

実施例 42 の工程 C に記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体 49 (480 mg) と中間体 39 (294.8 mg) から標記化合物 (122 mg) を得た。Rf: 0.45 (酢酸エチル: ヘキサン = 2:1)

B. (±) - N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体 51 (122 mg) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、4 規定

塩化水素／ジオキサン溶液（0.38 ml）を加え、室温で1時間攪拌後、ジエチルエーテルを加え、結晶を濾過し減圧下乾燥し標記化合物（86.7 mg）を得た。Rf：0.76（メタノール：酢酸エチル＝1：3）

実施例 59

(±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

A. 1 - [4-フロロ-3 - [(ジメチルスルファモイル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体52）の合成

中間体7（1 g）のピリジン（7.2 ml）溶液に、室温下、ジメチルアミノスルホニルクロリド（708 μl）を加えた。3日間攪拌後、水（50 ml）に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮して粗精製物を得た。更に、上記と同条件でもう一度反応・処理を行い、粗精製物をカラムクロマトグラフィー（2/1：n-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（1.1 g）を得た。Rf：0.21（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

B. 2-ブromo-1 - [4-フロロ-3 - [(ジメチルスルファモイル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体53）の合成

中間体52（1.1 g）の1,4-ジオキサン溶液（10 ml）に、攪拌下、臭素（229 μl）を加えた。この混合物を60℃に加温し、2.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮し標記化合物を粗精製物として得た（1.588 g）。Rf：0.52（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

C. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド塩酸塩の合成

実施例 1 の工程 D に記載の方法の変法を用い、中間体 2 (632 mg) の無水アセトニトリル (30 ml) - 無水ジメチルホルムアミド (15 ml) 混合液に、中間体 53 (1.58 g) の無水アセトニトリル (15 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて加え、ついで、トリエチルアミン (824 μ l) を加え、この混合物を室温 (~22℃) に温め、50 分間攪拌した。

この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (903 mg) の無水エタノール (30 ml) 溶液を室温にて加えた。70 分間攪拌後、1 規定塩酸で反応を停止させ (pH 4)、ついでエタノールアミン (1.35 ml) を加えた。10 分間攪拌後、混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、有機層を飽和食塩水で三回洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮して粗精製物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム: 1/20) で精製し、標記化合物の遊離のアンミン (276 mg) を得た。Rf: 0.66 (濃アンモニア水 10% 含有メタノール: 酢酸エチル = 1:4)

0.1 規定塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノール-酢酸エチルを加え、析出した沈殿を濾取し、50℃で減圧乾燥して標記化合物 (188.2 mg) の粉末を得た。

実施例 60

(±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

A. 1 - [4-クロロ-3 - [(ジメチルスルファミル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体 54) の合成

中間体 11 (1 g) のピリジン (6.5 ml) 溶液に、室温下、ジメチルスルファミルクロリド (640 μ l) を加え、28 時間攪拌した。さらに、40℃で 65 時間加熱後、水に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗精製物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル：4／1）で精製し、標記化合物（865mg）を得た。Rf：0.24（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：2）

B. 2-ブロモ-1-[4-クロロ-3-[(ジメチルスルファモイル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体55）の合成

中間体54（860mg）の1、4-ジオキサン溶液（9ml）に攪拌下、臭素（168μl）を加えた。この混合物を60℃に加温し、1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗精製物として標記化合物（1.05g）を得た。Rf：0.55（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：1）

C. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド塩酸塩の合成

実施例59の工程Cに記載の方法に準じて中間体2（447mg）と中間体55（1.05g）を反応・処理しカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム：1／20）で精製し、さらにPTLC（濃アンモニア水10%含有メタノール／酢酸エチル：1／4）で生成し、標記化合物の遊離のアミン（251.1mg）を得た。Rf：0.67（濃アンモニア水10%含有メタノール／酢酸エチル：1／4）

0.1規定塩化水素／エタノール（1.1等量）を加え塩酸塩（標記化合物）とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、50℃で減圧乾燥して標記化合物（253.9mg）の粉末を得た。

実施例61

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-ベンジルオキシフェニル]メタン
スルホンアミド

A. 1-(3,5-ジニトロフェニル)エタノン(中間体56)の合成

アルゴン雰囲気下、マロン酸ジメチル(8 ml)の無水テトラヒドロフラン(70 ml)溶液に、 -10°C 以下にて0.92 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン(78 ml、アルドリッチ社製)を30分かけて滴下した。更に15分攪拌し、3,5-ジニトロベンゾイルクロリド(8.0 g、東京化成社製)のクロロホルム(35 ml)溶液を15分かけて滴下した。反応溶液を室温に戻し59時間攪拌した。減圧下に溶媒留去し得られた黄色アモルファス(36.72 g)を酢酸(42 ml)-水(35 ml)混合液に溶解し、濃硫酸(5 ml)を加え加熱還流下5時間攪拌した。反応混合物を水300 mlに注ぎ析出してきた固体を濾取した。これを水洗し減圧下室温にて乾燥後(6.35 g)エタノール(5 ml)より再結晶して標記化合物(2.1 g)を得た。Rf: 0.79 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

B. 1-(3-アミノ-5-ニトロフェニル)エタノン(中間体57)の合成

攪拌した中間体56(503 mg)の酢酸(10 ml)溶液に水-塩寒剤冷却下、塩化第一スズ(1.43 g、無水)の濃塩酸(5 ml)溶液を5分かけて滴下した。冷浴をはずし徐々に室温まで戻しながら更に3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水(100 ml)に注ぎ更に飽和重曹水を足してpH8に調整して酢酸エチルで抽出した(50 ml \times 3)。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下に溶媒留去して標記化合物(160 mg)を得た。Rf: 0.51 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

C. 1-(3-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)エタノン(中間体58)の合成

中間体57(350 mg)を硫酸10 ml(水5 mlに濃硫酸5 mlを加えて調製)に溶解し水冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム(140 mg)の水溶液(5 ml)を5分かけて滴下した。更に25分間攪拌した後上記硫酸溶液(10 ml)を追加し、 120°C にて加熱還流下30分攪拌した。室温まで冷却後酢酸エチル

(40 ml × 2) で抽出した。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去して粗精製物 (293 mg) を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム～メタノール: クロロホルム=3:97～5:95で溶出) で精製して標記化合物 (154 mg) を得た。Rf: 0.40 (メタノール: クロロホルム=1:9)

D. 1-(3-ベンジルオキシ-5-ニトロフェニル) エタノン (中間体59) の合成

中間体58 (154 mg) を無水ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、室温にて無水炭酸カリウム (360 mg)、臭化ベンジル (0.22 ml)、ヨウ化ナトリウム (130 mg) を順次加え11.5時間攪拌した。反応混合物に水10 mlを加え反応を停止し更に水50 mlを加え酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (100 ml)、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥後、減圧下溶媒を留去して粗精製物 (277 mg) を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:9で溶出) で精製して標記化合物 (140 mg) を得た。Rf: 0.91 (メタノール: クロロホルム=1:9)

E. 1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシフェニル) エタノン (中間体60) の合成

中間体59 (140 mg) をメタノール (20 ml) に溶解しアルゴン雰囲気下酸化白金 (5 mg) を加え、氷冷して反応系内を水素置換した。氷冷下11.5時間攪拌し反応系内をアルゴン置換しクロロホルム (20 ml) を加えた。触媒を濾去し濾液を減圧下に溶媒留去して標記化合物 (116 mg) を得た。Rf: 0.82 (メタノール: クロロホルム=1:9)

F. 1-[3-ベンジルオキシ-5-[(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体61) の合成

ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967) により報告された方法に準じて反応・処理を行い、中間体60 (116 mg) とメタンスルホニルクロリド (40 μl) からシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=5:95溶出) の精製を経

て標記化合物 (142 mg) を得た。Rf : 0.47 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)

G. 2-ブロモ-1-[3-ベンジルオキシ-5-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン (中間体62) の合成

実施例29工程Aに記載の方法と同様にして、中間体61 (140 mg) と臭化第二銅 (223 mg) から標記化合物 (172 mg) を得た。Rf : 0.78 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミドの合成

実施例1工程Dに記載の方法に準じて中間体62 (170 mg) と中間体2 (95 mg) から標記化合物 (55 mg) を得た。Rf : 0.28 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)

実施例62

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例2に記載の方法に従って実施例61の化合物 (55 mg) を10%パラジウム/炭素 (27.5 mg) を用いて水素化分解し標記化合物 (30.6 mg) を得た。但し、粗精製物を常法にて塩酸塩とした後メタノール-酢酸エチルから再結晶した。Rf : 0.05 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)

実施例63

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. 1-(2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン(中間体63)
、1-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)エタノン(中間体64)の合成
2-ヒドロキシアセトフェノン(13.2g、アルドリッチ社製)を氷冷下
濃硫酸(140ml)に溶解し、硝酸カリウム(9.66g)を加えた。10℃
～15℃にて105分間攪拌し、更に硝酸カリウム(合計2.8g)を原料が無
くなるまで8時間かけて3回に分け追加した。更に、氷令して14時間攪拌した
後、反応混合物を氷-水の混合物(2L)に注ぎ酢酸エチルで抽出(500ml
×2)し、有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下に溶媒留去して、粗精製物
(19.23g)を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し酢酸エ
チル:n-ヘキサン=1:9混合溶媒溶出面より中間体64(6.0g)を得
、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4混合溶媒溶出面より中間体63(9.5
g)を得た。

(中間体63) Rf: 0.19 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)

(中間体64) Rf: 0.49 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)

B. 1-(2-メトキシ-3-ニトロフェニル)エタノン(中間体65)の
合成

中間体63(2.29g)を無水ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解
し、室温にて無水炭酸カリウム(5.2g)、ヨウ化メチル(1.56ml)を
順次加え18時間攪拌した。反応混合物に水50mlを加え反応を停止し酢酸エ
チル(50ml×6)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下
溶媒留去して粗精製物(2.29g)を得た。これを更に真空ポンプで減圧乾燥
して標記化合物(1.87g)を得た。Rf: 0.58 (酢酸エチル:n-ヘキ
サン=1:2)

C. 1-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)エタノン(中間体66)の
合成

中間体65(1.87g)をメタノール(150ml)に溶解しアルゴン雰
囲気下酸化白金(90mg)を加え、氷冷して反応系内を水素置換した。室温下

5時間攪拌し反応系内をアルゴン置換しクロロホルム(50ml)を加えた。触媒を濾去し濾液を減圧下に溶媒留去して標記化合物(1.59g)を得た。

Rf: 0.74 (メタノール:クロロホルム=1:9)

D. 1-[2-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体67)の合成

ラーセン(A. A. Larsen)ら、J. Med. Chem., 10, 462-472(1967)により報告された方法に準じて中間体66(1.59g)とメチルスルホニルクロリド(750 μ l)から調製した。但し、反応混合物からの精製において以下の変更を行った。反応を水(50ml)で停止させ12時間攪拌後酢酸エチル(50ml \times 1, 30ml \times 2)で抽出し、有機層を1規定の塩酸(25ml \times 2)、飽和食塩水で順次洗浄後乾燥して減圧下に溶媒留去して標記化合物(1.93g)を得た。Rf: 0.55 (メタノール:クロロホルム=1:19)

E. 1-[2-メトキシ-3-[N-ベンジル-N-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体68)の合成

中間体67(1.93g)を無水ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、室温にて無水炭酸カリウム(3.32g)、臭化ベンジル(1.9ml)、ヨウ化ナトリウム(1.2g)を順次加え14時間攪拌した。反応混合物に水(50ml)を加え反応を停止し酢酸エチル(40ml \times 3)で抽出した。有機層を水(50ml \times 2)、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下溶媒留去して粗精製物(3.04g)を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4~1:2で溶出)で精製し、目的物を含む画分を濃縮し酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物(2.00g)を得た。Rf: 0.75 (メタノール:クロロホルム=1:19)

F. 2-ブロモ-1-[2-メトキシ-3-[N-ベンジル-N-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体69)の合成

実施例29工程Aに記載の方法と同様にして、中間体68(333mg)と

臭化第二銅 (491 mg) から標記化合物 (438 mg) を得た。Rf: 0.36 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2)

G. (±)-N-ベンジル-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド (中間体70) の合成

実施例1工程Dに記載の方法に準じて中間体69 (438 mg) と中間体2 (215 mg) から標記化合物 (150 mg) を得た。Rf: 0.74 (メタノール: クロロホルム=1:9)

H. (±)-N-ベンジル-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩 (中間体71) の合成

中間体70 (100 mg) の無水ジクロロメタン (10 ml) 溶液に、ドライアイス-アセトン冷媒冷却下三臭化ホウ素の1Mジクロロメタン溶液 (0.60 ml、アルドリッチ社製) を滴下した。そのまま30分間攪拌し、更に氷冷下30分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え反応を停止し酢酸エチル (30 ml × 4) で抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し減圧下に溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル: 濃アンモニア水10%含有メタノール=16:3:1から6:3:1で溶出) にて精製し、標記化合物の遊離のアミン (69 mg) を得た。Rf: 0.47 (メタノール: クロロホルム=1:9)

これを0.1規定HCl/エタノールを用いて塩酸塩としメタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (28 mg) を得た。このとき濾液から標記化合物 (38 mg) を得た。

I. (±)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩の合成

実施例2に記載の方法に準じて中間体71と濾液回収物 (合計55 mg) を

10%パラジウム／炭素（55mg）を用いて、13時間水素化分解し粗精製物（25mg）をメタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物（17.3mg）を得た。Rf：0.41（メタノール：クロロホルム＝1：9）

実施例64

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. 1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)エタノン（中間体72）の合成

実施例63工程Aの中間体64（2.36g）を実施例63工程Bに準じて反応・処理を行い、標記化合物（2.50g）を得た。Rf：0.37（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

B. 1-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)エタノン（中間体73）の合成

中間体72（2.50g）を実施例63工程Cに準じて反応・処理を行い、標記化合物（2.13g）を得た。Rf：0.38（メタノール：クロロホルム＝1：19）

C. 1-[2-メトキシ-5-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体74）の合成

中間体73（2.13g）を実施例63工程Dに準じて反応・処理を行い、標記化合物（2.656g）を得た。Rf：0.35（メタノール：クロロホルム＝1：19）

D. 1-[2-メトキシ-5-[N-ベンジル-N-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体75）の合成

中間体74（2.65g）を実施例63工程Eに準じて反応・処理を行い、粗精製物（4.29g）を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エ

チル：n-ヘキサン＝1：4～1：2～2：3で溶出）で精製し、目的物を含む画分を濃縮し酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物（2.553 g）を得た。Rf：0.68（メタノール：クロロホルム＝1：19）

E. 2-ブロモ-1-[2-メトキシ-5-[N-ベンジル-N-(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体76）の合成

実施例29工程Aに記載の方法と同様にして、中間体75（333 mg）と臭化第二銅（491 mg）から標記化合物（436 mg）を得た。Rf：0.28（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

F. (±)-N-ベンジル-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド（中間体77）の合成

実施例1工程Dに記載の方法に準じて中間体76（436 mg）と中間体2（215 mg）から標記化合物（70 mg）を得た。Rf：0.52（メタノール：クロロホルム＝1：9）

G. (±)-N-ベンジル-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩（中間体78）の合成

中間体77（70 mg）を実施例63工程Hに準じて反応・処理を行い、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：濃アンモニア水10%含有メタノール＝16：3：1から6：3：1で溶出）にて精製し、標記化合物の遊離の塩基（39 mg）を得た。Rf：0.50（メタノール：クロロホルム＝1：9）

これを0.1規定塩化水素/エタノールを用いて塩酸塩としメタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物（17 mg）を得た。このとき濾液から標記化合物を含む16 mgの粗精製物を得た。

H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシフェニル]メタ

ンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例 2 に記載の方法に準じて中間体 78 と濾液回収物（合計 30 mg）を 10%パラジウム／炭素（30 mg）を用いて、13 時間水素化分解し粗精製物をジエチルエーテルからトリチュレートし、濾取して標記化合物（9 mg）を得た。Rf: 0.34（メタノール：クロロホルム=1:9）

実施例 65

（±）-N-メチル-〔5-〔2-〔2-（9H-カルバゾール-2-イルオキシ）エチルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-2-ベンジルオキシ〕ベンゼンスルホンアミド

A. N-メチル-（2-ベンジルオキシ-4-アセチルベンゼン）スルホンアミド（中間体 80）の合成

1-（3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル）エタノン（2.41 g）（ラーセン（A. A. Larsen）ら、J. Med. Chem., 10, 462-472（1967）により報告された方法により調製）を酢酸（5 ml）に溶解し、濃塩酸 5 ml を加えた。-10℃にて攪拌下亜硝酸ナトリウム（1.0 g）の水溶液（7 ml）を 50 分間かけて加えた。氷冷下更に 28 分間攪拌し、塩化チオニル（3.5 ml）の酢酸（6.5 ml）溶液、塩化第二銅・2水和物（720 mg）の水溶液（3 ml）を順次加え、室温に戻しながら 6 時間攪拌した。析出物を濾取しクロロホルムに溶解し水洗後乾燥して減圧下 50 ml に濃縮して 2-ベンジルオキシ-5-アセチルベンゼンスルホンクロリド（中間体 79）のクロロホルム溶液を調製した。

これに 40%メチルアミン水溶液（1.0 ml）を加え室温にて 16.5 時間攪拌した。反応混合物に水（50 ml）を加え有機層を分取した。水層をクロロホルム（50 ml）で一回抽出し合一した有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥して減圧下溶媒留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム～メタノール：クロロホルム=1:19）で精製し標記化合物（200 mg）を得た。

Rf : 0.05 (クロロホルム)

B. N-メチル- [2-ベンジルオキシ-4-(2-フロモアセチル)ベンゼン] スルホンアミド (中間体 81) の合成

実施例 29 工程 A に記載の方法と同様にして、中間体 80 (200 mg) と臭化第二銅 (310 mg) から標記化合物 (248 mg) を得た。Rf : 0.83 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

C. (±)-N-メチル- [5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシ]ベンゼンスルホンアミドの合成

粗精製物の精製にシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 19 ~ 1 : 9) を用いた以外は実施例 1 工程 D に記載の方法に準じて中間体 81 (248 mg) と中間体 2 (136 mg) から標記化合物 (118 mg) を得た。Rf : 0.55 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)

実施例 66

(±)-N-メチル- [5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 2 に記載の方法に準じて実施例 65 の化合物 (110 mg) を 10% バラジウム/炭素 (55 mg) を用いて、1 時間水素化分解し塩酸塩化した後メタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (39 mg) を得た。Rf : 0.08 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)

実施例 67

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エタノール]塩酸塩

A. 2-ベンジルオキシ-5-アセチル安息香酸メチルエステル (中間体 82) の合成

5-アセチルサリチル酸メチルエステル (1.94 g, AVOCADO社製) を無水ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、室温にて無水炭酸カリウム (4.2 g)、臭化ベンジル (2.5 ml)、ヨウ化ナトリウム (3.3 g) を順次加え 60 時間攪拌した。反応混合物に水 50 ml を加え反応を停止し水冷して攪拌した。析出物を濾取水洗し減圧下 50 °C にて乾燥した (2.83 g)。これをトルエン-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (2.54 g) を得た。
Rf : 0.32 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)

B. 2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)安息香酸メチルエステル (中間体 83) の合成

実施例 29 工程 A に記載の方法と同様にして、中間体 82 (1.42 g) と臭化第二銅 (2.46 g) を反応・処理して標記化合物 (566 mg) を得た。
Rf : 0.71 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19)

C. (±)-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシ]安息香酸メチルエステル (中間体 84) の合成

実施例 1 工程 D に記載の方法に従って中間体 2 (154 mg)、トリエチルアミン (150 μl)、中間体 83 (191 mg) そして水素化ホウ素ナトリウム (151 mg) から標記化合物 (80 mg) を得た。Rf : 0.24 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)

D. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[4-ベンジルオキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エタノール (中間体 85) の合成

水素化リチウムアルミニウム (2 mg) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、水冷下中間体 84 (34 mg) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加えた。30 分間攪拌後、酢酸エチル (1 ml) と 1 規定塩酸 (1 ml)

を加え反応を停止し、水層をpH10に調整し酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を乾燥後減圧下溶媒留去し、残渣(28mg)をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:9~1:7)で精製して標記化合物(24mg)を得た。Rf:0.05(メタノール:クロロホルム=1:9)

E. (±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エタノール・塩酸塩の合成

実施例2に記載の手順に従って、中間体85(24mg)をメタノール(5ml)に加え、10%パラジウム/炭素(12mg)を用いて2.5時間水素化分解し、常法に従い塩酸塩化して酢酸エチルからトリチュレートして標記化合物(8.9mg)を得た。Rf:0.21(メタノール:クロロホルム=1:7)

実施例68

(±)-N-[3-[2-[2-[9H-6-(アセチルアミノ)カルバゾール-2-イルオキシ]エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (±)-N-[3-(2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド(中間体86)の合成

中間体14(45g)を中間体41の合成法に準じて反応・処理を行い、標記化合物(50.76g)を得た。Rf:0.27(メタノール:クロロホルム=1:10)

B. (±)-N-[3-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]フェニル]メタンスルホンアミド(中間体87)の合成

中間体42の合成法に準じて中間体86(50.1g)を乾燥したアセトン(944ml)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(257.57g)を加え2.5時間加熱還流下攪拌した。室温に冷まし濾過後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣を

ジクロロメタン (720 ml) と水 (720 ml) から抽出し有機層を 23.5 (w/w) % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (二回)、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。更に真空ポンプで減圧乾燥して水飴状物 (51.61 g) を得た。これを室温にて無水ジメチルホルムアミド (351 ml) に溶解し、イミダゾール (28.3 g)、4-ジメチルアミノピリジン (1.61 g) を加え 15 分間攪拌した。クロロトリメチルシラン (27.04 ml) を一気に加え、室温にて 40 分間攪拌した。酢酸エチル (840 ml) と n-ヘプタン (336 ml) で希釈し水 (420 ml)、2% 硫酸銅水溶液 (420 ml \times 2)、水 (420 ml) をして飽和食塩水 (420 ml) で順次洗浄し乾燥後減圧下溶媒留去して標記化合物 (68.25 g) を得た。Rf: 0.48 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

C. 4-アセチルアミノシクロヘキサノン (中間体 88) の合成

氷冷下、トランス-4-アセトアミドシクロヘキサノール (20.85 g) の水 (21.6 ml) 懸濁液に、氷冷下三酸化クロム (9.28 g)、濃硫酸 (8.1 ml)、水 (33.4 ml) から調製した Jones' s 試薬を 8 分間かけて加えた。氷冷下、更に 5 時間攪拌し冷蔵庫に二晩放置した。これをクロロホルム (70 ml \times 10) で抽出し、飽和重曹水で洗浄後乾燥して減圧下溶媒留去した。更に室温にて減圧乾燥して標記化合物 (8.45 g) を得た。Rf: 0.40 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

D. (±)-3-アセチルアミノ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール (中間体 89) の合成

3-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (9.77 g、ACROS 社製) 及び中間体 88 (8.58 g) をエタノール (83 ml) に溶解し 4 規定塩化水素 / 1, 4-ジオキサン (35 ml、アルドリッチ社製) を加え 3 時間加熱還流した。室温に冷まし析出物を濾去し、濾液を減圧下に溶媒留去した。残渣にエタノール-n-ヘプタンを加えて濃縮乾固した後エタノール少量に溶解し、水を加え析出物をトリチュレートして濾取水洗し 42 °C にて減圧乾燥した。これを少量の

エタノールでトリチュレートし酢酸エチル (200 ml) で晶析して濾取し、酢酸エチルで洗浄後室温にて減圧乾燥して標記化合物 (5.188 g、1次品) を得た。Rf: 0.45 (メタノール: クロロホルム=1:10)

E. 9H-6-アセチルアミノ-2-メトキシカルバゾール (中間体90) の合成

アルゴン雰囲気下、中間体89 (5.188 g) 及び2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ (9.459 g、97%) をベンゼン中7.5時間加熱還流した。反応混合物を熱時濾過して濾物を熱ベンゼンで洗浄した。濾液と洗浄液を合一して減圧下溶媒留去した。残渣にエタノールを加え析出物を濾取して標記化合物 (269 mg、1次品) を得た。Rf: 0.39 (メタノール: クロロホルム=1:10)

F. 9H-6-アセチルアミノ-2-ヒドロキシカルバゾール (中間体91) の合成

中間体90 (269 mg) を180℃にて融解したビリジン塩酸塩 (ビリジン5 ml 及び濃塩酸5 ml から180℃にて1.5時間加熱脱水し調製) に加え4時間加熱還流下攪拌した。100 ml の水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。水層をpH7に調製して更に酢酸エチルで抽出した。有機層を合一し飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下溶媒留去した。得られた残渣 (182.1 mg) をビリジン (5 ml) に溶解し無水酢酸 (1 ml) を加え室温にて12時間攪拌した。水 (50 ml) で希釈し酢酸エチルで抽出し水洗しついで飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下溶媒留去した。得られた残渣をメタノール (4 ml、MS3A品) に溶解し、水 (1 ml) 及び5規定水酸化ナトリウム溶液 (0.5 ml) を加え室温にて45分間攪拌した。水 (40 ml) で希釈し1規定塩酸でpH3に調整して酢酸エチルで三回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後減圧下溶媒留去して標記化合物 (163.8 mg) を得た。Rf: 0.10 (メタノール: クロロホルム=1:10)

G. 9H-6-アセチルアミノ-2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミ

ノエトキシ) カルバゾール (中間体 92) の合成

実施例 1 工程 B に記載の方法に準じて中間体 91 (10.1 mg) と炭酸リウム (470 mg) のジメチルホルムアミド (1.7 ml) 溶液に、中間体 0 (520 mg) を加え室温で 11.5 時間攪拌し、更に 50°C で 8 時間加熱攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出後水洗しついで飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 3:100 ~ 6:100) で精製し、標記化合物 (105.8 mg) を得た。Rf: 0.37 (メタノール: クロロホルム = 1:10)

H. 2-(9H-6-アセチルアミノカルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミン (中間体 93) の合成

中間体 92 (105.8 mg) に 30% 臭化水素酢酸溶液 (2.1 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。ジエチルエーテル (50 ml) を加え、析出した沈澱を濾取した。水に溶解し NaOH 水を加え pH 10 に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (80.1 mg) を得た。Rf: 0.05 (メタノール: クロロホルム = 1:5)

I. (±)-N-[3-[2-[2-[9H-6-(アセチルアミノ)カルバゾール-2-イルオキシ]エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体 87 (117.5 mg) と中間体 93 (80.1 mg) を無水ジメチルアセタミド (0.5 ml) に溶解し、ヒューニッヒ塩基 (493 μl) を加えアルゴン雰囲気下 27 時間 60°C にて攪拌した。室温に冷まし酢酸エチルで希釈し水 (二回)、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し不溶物を濾去した後濾液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 5:100 ~ 1:10) で粗精製した。得られたニンヒドリン陽性物を含むフラクションを合一し減圧下濃縮乾固した。得られた粘調物 (49.6 mg) を無水テトラヒドロフラン (2.7 ml) に溶解し酢酸 (35 μl) 及び 1M テトラブチルアンモニウムフロリド

／テトラヒドロフラン（535 μ l）を加え密栓して室温下1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し飽和重曹水で洗浄後飽和食塩水で洗浄し乾燥して減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：10で低極性不純物溶出、濃アンモニア水：メタノール：クロロホルム＝1：9：50で溶出）で精製し標記化合物の遊離のアミン（30.5mg）を得た。これを常法により塩酸塩化し少量のメタノールに溶解し酢酸エチルで希釈し析して濾取し標記化合物（29.5mg）を得た。Rf：0.14（メタノール：クロロホルム＝1：5）

実施例69

(R)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例12に記載の方法に準じて中間体19（220mg）と中間体5（21.7mg）から標記化合物（37.6mg）を得た。

保持時間：R体36.3分，（S体41.7分）；分析条件：カラム：4.6mmID \times 150mm CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社）2本；移動相0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液（pH2.0）／アセトニトリル（7：3）；流速0.5ml／分；検出254nm；温度40℃

実施例70

(R)-N-[3-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例14に記載の方法に準じて中間体26（815mg）と中間体5（455mg）から標記化合物（167.0mg）を得た。

保持時間：R体28.7分，（S体25.4分）；分析条件：カラム：4.6mmID \times 150mm CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社）；移動

相 0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH2.0) / アセトニトリル (7:3); 流速 0.5 ml / 分; 検出 254 nm; 温度 40℃

実施例 71

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 14 に記載の方法に準じて中間体 26 (815 mg) と中間体 17 (564.6 mg) から標記化合物 (55.5 mg) を得た。

保持時間: R 体 7.7.6 分, (S 体 6.4.7 分); 分析条件: カラム: 4.6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本; 移動相 0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH2.0) / アセトニトリル (8:2); 流速 0.5 ml / 分; 検出 254 nm; 温度 40℃

実施例 72

(R)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 12 に記載の方法に準じて中間体 19 (642 mg) と中間体 39 (380 mg) から標記化合物 (223.2 mg) を得た。

保持時間: R 体 3.6.3 分, (S 体 3.8.6 分); 分析条件: カラム: 4.6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本; 移動相 0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH2.0) / アセトニトリル (7:3); 流速 0.5 ml / 分; 検出 254 nm; 温度 40℃

実施例 73

(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

A. (R)-N'-[5-(2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル)-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミドの合成

中間体19の合成法に準じて中間体40(1.058g)から標記化合物(925.7mg)を得た。

保持時間: R体19.6分, (S体17.4分); 分析条件: カラム: 4.6mm ID×250mm CHIRALCEL OJ (ダイセル社); 移動相: エタノール/n-ヘキサン(1:1); 流速0.7ml/分; 検出254nm; 温度R. T.

B. (R)-N'-[5-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド(中間体94)の合成

中間体42(ラセミ)の合成と同様に上記中間体(925mg)から2工程にて標記化合物(1.27g)を得た。

C. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド(中間体95)の合成

中間体43の合成と同様に中間体94(590mg)、中間体2(294mg)から標記化合物(262.2mg)を合成した。Rf: 0.54(メタノール:クロロホルム=1:10)

D. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド(中間体96)の合成

中間体95(120mg)を実施例42の合成に記載の方法に準じて標記化合物(83.7mg)を得た。

E. (R)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミド塩酸塩の合成

中間体 96 (82 mg) を実施例 25 に記載の方法に準じて反応・処理して標記化合物 (75.6 mg) を得た。

保持時間: R 体 38.0 分, (S 体 47.7 分); 分析条件: カラム: 4.6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本; 移動相 0.5 M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル (7:3); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度 40°C

実施例 74

(S)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

A. (S)-N' - [5 - (2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル) - 2-ベンジルオキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミドの合成

中間体 19 の合成法に準じて中間体 40 (1.05 g) から不斉触媒として S-体を用い標記化合物 (928.1 mg) を得た。

保持時間: (R 体 19.6 分), (S 体 17.4 分); 分析条件: カラム 4.6 mm ID × 250 mm CHIRALCEL OJ (ダイセル社); 移動相 エタノール: n-ヘキサン (1:1); 流速 0.7 ml/分; 検出 254 nm; 温度 R, T.

B. (S)-N' - [5 - [2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N、N-ジメチルスルファミド (中間体 97) の合成

中間体 42 (ラセミ) の合成と同様に上記中間体 (868.1 mg) から 2 工程にて標記化合物 (1.18 g) を得た。

C. (S)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - (トリエチルシリルオキシ)エチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド (中間体98) の合成

中間体43の合成と同様に中間体97 (300 mg)、中間体2 (144 mg) から標記化合物 (120.8 mg) を得た。

D. (S)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2-ベンジルオキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド (中間体99) の合成

中間体98 (120.8 mg) を実施例42の化合物の合成に記載の方法に準じて標記化合物 (65.8 mg) を得た。

E. (S)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド塩酸塩の合成

中間体99 (65.8 mg) を実施例25に記載の方法に準じて反応・処理して標記化合物 (42.3 mg) を得た。

保持時間: (R体38.5分), S体47.7分; 分析条件: カラム: 4.6 mm ID x 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2本; 移動相 0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH2.0) / アセトニトリル (7:3); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度 40 °C

実施例75

(R)-N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

実施例73に記載の方法に準じて中間体94 (240 mg) と中間体5 (115.4 mg) から標記化合物 (32.9 mg) を得た。

保持時間: R体18.3分, (S体21.5分); 分析条件: カラム: 4.

6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2本;
移動相 0.5 M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル (6:4); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度 40°C

実施例 76

(S)-N'-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

実施例 74 に記載の方法に準じて中間体 97 (240 mg) と中間体 5 (14.4 mg) から標記化合物 (39.6 mg) を得た。

保持時間: (R体 18.3分), S体 21.5分; 分析条件: カラム 4.6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2本; 移動相 0.5 M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル (6:4); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度 40°C

実施例 77

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (R)-N-[5-[2-ブromo-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド (中間体 100) の合成

中間体 9 (1.53 g) を中間体 19 の合成法に準じて反応処理し標記化合物 (1.79 g) を得た。

保持時間: R体 31.1分, (S体 33.3分); 分析条件: カラム 4.6 mm ID × 250 mm CHIRALPAK AD (ダイセル社); 移動相 エタノール: n-ヘキサン (1:1); 流速 0.3 ml/分; 検出 254 nm; 温度 R.T.

B. (R)-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体101)の合成

中間体100(1.78g)を中間体20の合成法に準じて反応・処理し標記化合物(2.29g)を得た。

C. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体102)の合成

中間体101(445mg)と中間体2(294mg)を中間体21の合成方法に準じて反応・処理して標記化合物(243.0mg)を得た。Rf:0.50(メタノール:クロロホルム=1:10)

D. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体102(243mg)を無水テトラヒドロフラン(15ml)に溶解し4規定塩化水素/1,4-ジオキサソ(1ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取しテトラヒドロフランで洗浄し40℃にて減圧乾燥して標記化合物(96.8mg)を得た。

保持時間: R体42.1分, (S体38.5分); 分析条件: カラム4.6mm ID×150mm CHIRALCEL OJ-R(ダイセル社)2本; 移動相0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液(pH2.0); アセトニトリル(7:3); 流速0.5ml/分; 検出254nm; 温度40℃

実施例78

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (S)-N-[5-[2-ブromo-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体103)の合成

中間体9(1.53g)を中間体19の合成法に準じて、不斉触媒としてS-体を用いて反応・処理し標記化合物(1.36g)を得た。

保持時間:(R体31.1分), S体33.3分;分析条件:カラム4.6mmID×250mm CHIRALPAK AD(ダイセル社);移動相エタノール:n-ヘキサン(1:1);流速0.3ml/分;検出254nm;温度R, T.

B. (S)-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体104)の合成

中間体103(1.36g)を中間体20の合成法に準じて反応処理し標記化合物(1.85g)を得た。

C. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体105)の合成

中間体104(445mg)と中間体2(294mg)を中間体21の合成方法に準じて反応・処理して標記化合物(198.2mg)を得た。

D. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体105(154.8mg)を無水テトラヒドロフラン(6.8ml)に溶解し4規定塩化水素/1, 4-ジオキサン(430μl)を加え室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取しテトラヒドロフランで洗浄し40℃にて減圧乾燥して標記化合物(109.0mg)を得た。

保持時間:(R体42.1分), S体38.5分;分析条件:カラム4.6mmID×150mm CHIRALCEL OJ-R(ダイセル社)2本;移動相0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液(pH2.0):アセトニトリル

(7:3); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度 40°C

実施例 79

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (R)-N-[5-[2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体106)の合成

中間体13(800 mg)を中間体19の合成法に準じて反応処理し標記化合物(880 mg)を得た。

保持時間: R体14.1分, (S体16.8分); 分析条件: カラム 4.6 mm ID×250 mm CHIRALPAK AD(ダイセル社); 移動相 エタノール:n-ヘキサン(4:1); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度 R.T.

B. (R)-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体107)の合成

中間体106(880 mg)を中間体20の合成法に準じて反応処理し標記化合物(1.24 g)を得た。

C. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド(中間体108)

中間体107(489.4 mg)と中間体2(294 mg)を中間体21の合成法に準じて反応・処理して標記化合物(135.9 mg)を得た。Rf: 0.57(メタノール:クロロホルム=1:10)

D. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体108 (73.2 mg) を無水テトラヒドロフラン (4.2 ml) に溶解し4規定塩化水素/1, 4-ジオキサン (240 μ l) を加え室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取しテトラヒドロフランで洗浄し40℃にて減圧乾燥して標記化合物 (36.3 mg) を得た。

保持時間: R体61.7分, (S体58.4分); 分析条件: カラム4.6 mm ID \times 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2本; 移動相0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH2.0) / アセトニトリル (7:3); 流速0.5 ml/分; 検出254 nm; 温度40℃

実施例80

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (S)-N-[5-[2-ブromo-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド (中間体109) の合成

中間体13 (780 mg) を中間体19の合成法に準じて、S体の不斉触媒を用いて反応・処理を行い標記化合物 (753.4 mg) を得た。

保持時間: (R体14.1分), (S体16.8分); 分析条件: カラム4.6 mm ID \times 250 mm CHIRALPAK AD (ダイセル社); 移動相エタノール:n-ヘキサン (4:1); 流速0.5 ml/分; 検出254 nm; 温度R, T.

B. (S)-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル) オキシ]エチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド (中間体110) の合成

中間体109 (753 mg) を中間体20の合成法に準じて反応処理し標記化合物 (1.06 g) を得た。

C. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチルシリル) オキシ]エチル]-2-クロ

ロフェニル] メタンスルホンアミド (中間体 111) の合成

中間体 110 (490 mg) と中間体 2 (294 mg) を中間体 2 i の合成方法に準じて反応・処理して標記化合物 (111, 2 mg) を得た。

D. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロフェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体 111 (111, 2 mg) を無水テトラヒドロフラン (6, 3 ml) に溶解し 4 規定塩化水素 / 1, 4-ジオキサン (360 μ l) を加え室温にて 1 時間攪拌した。析出物を濾取しテトラヒドロフランで洗浄し 40°C にて減圧乾燥して標記化合物 (70, 4 mg) を得た。

保持時間: (R 体 61, 7 分), S 体 58, 4 分; 分析条件: カラム 4, 6 mm ID \times 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本; 移動相 0, 5 M NaClO₄-HClO₄ 緩衝液 (pH 2, 0) / アセトニトリル (7:3); 流速 0, 5 ml / 分; 検出 254 nm; 温度 40°C

実施例 81

(R)-N-メチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

A. (R)-N-メチル-[5-(2-ブromo-1-ヒドロキシエチル)-2-ベンジルオキシ] ベンゼンスルホンアミド (中間体 112) の合成

中間体 81 (800 mg) を中間体 19 の合成法に準じて反応・処理し標記化合物 (752, 2 mg) を得た。Rf: 0, 15 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2)

B. (R)-N-メチル-[5-(2-ヨード-1-[トリエチルシリル]オキシ)エチル]-2-ベンジルオキシ] ベンゼンスルホンアミド (中間体 113) の合成

中間体112 (462.8 mg)を中間体20の合成法に準じて反応・処理し標記化合物(587.9 mg)を得た。Rf: 0.53 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

C. (R)-N-メチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[トリエチルシリル]オキシ]エチル]-2-ベンジルオキシ]ベンゼンスルホンアミド(中間体114)の合成

中間体113 (587.9 mg)と中間体2 (295 mg)を中間体21の合成法に準じて反応・処理して標記化合物(265.3 mg)を得た。Rf: 0.45 (メタノール:クロロホルム=1:10)

D. (R)-N-メチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシ]ベンゼンスルホンアミド(中間体115)の合成

中間体114 (265.3 mg)の無水テトラヒドロフラン(13.3 ml)溶液に酢酸(169.6 μ l)とテトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液(2.65 ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水ついで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をエタノールからトリチュレートし濾取して標記化合物(111.3 mg)を得た。更に濾液を濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=7:100)で精製し標記化合物(59 mg)を得た。

E. (R)-N-メチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例2に記載の方法に準じて中間体115 (166.3 mg)を反応・処理して標記化合物(136.3 mg)を得た。

保持時間: R体117.8分, (S体132.6分); 分析条件: カラム4, 6mm ID \times 150mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2本

; 移動相 0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液 (pH 2.0): アセトニトリル (78:22); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度 40 °C

実施例 82

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-アミノフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. 1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)エタノン (中間体 116) の合成

氷冷した無水酢酸 (4.5 ml) に攪拌下、発煙硝酸 (0.5 ml) を 5 回に分けて加えた。これに 12 °C 以下に保ちながら 4-アセタミドアセトフェノン (350 mg、ランカスター社製) の酢酸 (1.8 ml) 溶液を 7 分間かけて滴下した。5 °C にて 38 分間攪拌した後水 (10 ml)、酢酸エチル (10 ml) を加え有機層を分取した。水層を更に酢酸エチル (10 ml) で抽出し、合一した有機層を飽和重曹水 (200 ml) に注いで 30 分間攪拌した。有機層を分取し水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出し、合一した有機層を乾燥後減圧下溶媒留去して標記化合物 (0.41 g) を得た。R_f: 0.67 (メタノール:クロロホルム = 1:19)

B. 1-(3-アミノ-4-アセチルアミノフェニル)エタノン (中間体 117) の合成

中間体 116 (410 mg) のメタノール (40 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下酸化白金 (20 mg) を加え、氷冷して反応系内を水素置換した。室温下 12.5 時間攪拌し、反応系内をアルゴン置換しクロロホルム (20 ml) を加えた。触媒を濾去し濾液を減圧下に溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3:7 ~ 酢酸エチルのみで溶出) で精製し標記化合物 (0.29 g) を得た。R_f: 0.06 (メタノール:クロロホルム = 1:19)

C. 1- [4-アセチルアミノ-3- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体118) の合成

ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967) により報告された方法に準じて中間体117 (290 mg) とメタンスルホニルクロリド (118, 5 μ l) から調製した。但し、反応混合物からの精製において以下の変更を行った。反応を水 (10 ml) で停止させ1規定塩酸でpH 4に調整後、酢酸エチル (30 ml \times 4) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下に溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 3: 97) で精製し標記化合物 (315 mg) を得た。Rf: 0.37 (メタノール: クロロホルム = 1: 19)

D. 2-ブロモ-1- [4-アセチルアミノ-3- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体119) の合成

反応混合物からの精製においてシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 7: 13 ~ 酢酸エチルのみで溶出) を行った以外は実施例29工程Aに記載の方法と同様にして、中間体118 (310 mg) と臭化第二銅 (570 mg) から標記化合物 (267 mg) を得た。Rf: 0.68 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 1)

E. (±)-N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アセチルアミノフェニル] メタンスルホンアミド (中間体120) の合成

粗精製物の精製にシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 5: 95 ~ 15: 85) を用いた以外は実施例1工程Dに記載の方法に準じて中間体119 (147 mg) と中間体2 (90.5 mg) から標記化合物 (53 mg) を合成した。Rf: 0.17 (メタノール: クロロホルム = 1: 9)

F. (±)-N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体120(70mg)を1,4-ジオキサン(8ml)に加え、濃塩酸(2ml)を加えて1時間加熱還流下攪拌した。減圧下に濃縮乾固して得られた残渣(60mg)をメタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物(13mg)を得た。Rf:0.05(水:メタノール:クロロホルム=1:15:25)

実施例83

(±)-N-メチル-N-ベンジル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

A. N-メチル-N-ベンジル-(2-ベンジルオキシ-5-アセチル)ベンゼンスルホンアミド(中間体121)の合成

実施例65工程Aに記載の方法と同様にして、1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノンから調製した。但し、40%メチルアミン水溶液を加える代わりにN-メチルベンジルアミン(0.2ml)とトリエチルアミン(0.7ml)をジクロロメタン(10ml)溶媒中で31.5時間反応させた。反応混合物に水(10ml)を加え有機層を分取した。有機層を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下溶媒留去して標記化合物(398mg)を得た。Rf:0.36(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

B. N-メチル-N-ベンジル-[2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)]ベンゼンスルホンアミド(中間体122)の合成

シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9~1:4)により精製した以外は実施例29工程Aに記載の方法と同様にして、中間体121(205mg)と臭化第二銅(246mg)から標記化合物(228mg)を得た。Rf:0.50(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

C. (±)-N-メチル-N-ベンジル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシ]ベンゼンスルホンアミド(中間体123)の合成

粗精製物の精製にシリカゲルクロマトグラフィー（1回目メタノール：クロロホルム＝5：95溶出、2回目メタノール：酢酸エチル＝1：19）を用いた以外は実施例1工程Dに記載の方法に準じて中間体122（228mg）と中間体2（102mg）から標記化合物（0.20g）を得た。Rf：0.25（メタノール：クロロホルム＝1：19）

D. (±)-N-メチル-N-ベンジル- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例2に記載の方法に準じて中間体123（0.20g）を10%パラジウム/炭素（100mg）用いて1時間水素化分解し、塩酸塩化した後メタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物（62mg）を得た。Rf：0.31（メタノール：クロロホルム＝1：9）

実施例84

(±)-N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2- (ヒドロキシメチル) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. 1- [4- (エトキシカルボニル) フェニル] エタノンエチレンアセタール（中間体124）の合成

アルゴン雰囲気下、4-アセチル安息香酸エチル（9.61g、和光純薬）をトルエン（200ml）に溶解しエチレングリコール（20ml）とp-トールエンスルホン酸水和物（200mg）を加えDean-Stark装置にて脱水しながら24時間加熱還流した。室温まで冷ましトルエン層を水（100ml×2）、飽和食塩水（100ml）で順次洗浄し乾燥後減圧下濃縮乾留して標記化合物（12.76g）を得た。Rf：0.58（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

B. 1- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エタノン（中間体125）

の合成

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (1, 90 g) を無水テトラヒドロフラン (120 ml) に懸濁し、これに氷冷下中間体 124 (12.76 g) の無水テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を15分かけて滴下し更に90分間攪拌した。酢酸エチル (100 ml) を25分間かけて徐々に加えて反応を停止し、ついで1規定硫酸 (100 ml) を30分間かけて加えた。更に室温にて45分間攪拌して水100 mlを加え有機層を分取した。水層を酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出し有機層を合一して水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄して乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣 (12.25 g) をアセトン (200 ml) に溶解しp-トルエンスルホン酸水和物 (200 mg) を加え室温にて20時間攪拌した。¹H-NMRにて反応終了を確認後アセトン溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (50 ml)、水 (50 ml) で分配し有機層を分取して飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下に溶媒留去して、標記化合物 (6.688 g) を得た。Rf: 0.19 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

C. 1-[4-(アセトキシメチル)フェニル]エタノン(中間体126)の合成

中間体125 (6.67 g) をピリジン (7.3 ml) に溶解し無水酢酸 (6.3 ml) を加え室温にて12.5時間攪拌した。水 (300 ml) を加えて反応を停止し酢酸エチル (50 ml) で抽出した。水層を酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出し、有機層を合一して水 (100 ml)、1規定塩酸 (50 ml) ついで飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄して乾燥後減圧下に溶媒留去して標記化合物 (8.27 g) を得た。Rf: 0.56 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

D. 1-[3-ニトロ-4-(アセトキシメチル)フェニル]エタノン(中間体127)の合成

発煙硝酸 (80 ml) を水-塩寒剤冷却下、中間体126 (8.09 g) を

一氣に加えた。そのままの温度に保ちながら10分間攪拌した後、水と水の混合物(300ml)に注いだ。酢酸エチル(80ml×3)で抽出し有機層を水(100ml×3)、飽和重曹水ついで飽和食塩水で順次洗浄し乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣(9.70g)をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製し標記化合物(8.41g)を得た。Rf:0.36(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

E. 1-[3-アミノ-4-(アセトキシメチル)フェニル]エタノン(中間体128)の合成

中間体127(1.97g)をメタノール(358ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下塩化第一スズ(10.55g)と濃塩酸(7.5ml)を加え室温にて2時間攪拌した。飽和重曹水(200ml)を加え室温にて75分間攪拌後析出した無機塩をセライト濾去し濾液を減圧下およそ200mlに濃縮した。酢酸エチル(300ml)で抽出し飽和食塩水で洗浄後乾燥し、減圧下に溶媒留去した。残渣(1.32g)をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製し標記化合物(0.56g)を得た。Rf:0.31(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

F. 1-[3-(メチルスルホニル)アミノ-4-(アセトキシメチル)フェニル]エタノン(中間体129)の合成

中間体128(0.56g)をピリジン(3.6ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下メタンスルホニルクロリド(215μl)を加え室温にて26時間攪拌した。水(5ml)を加え酢酸エチル(20ml×3)で抽出し有機層を1規定塩酸(50ml×2)、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥後減圧下に溶媒留去して標記化合物(0.58g)を得た。Rf:0.39(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

G. 2-ブromo-1-[3-(メチルスルホニル)アミノ-4-(アセトキシメチル)フェニル]エタノン(中間体130)の合成

実施例29工程Aに記載の方法と同様にして、中間体129(285mg)

と臭化第二銅（491mg、関東化学社製）から標記化合物（430mg）を調製した。Rf：0.44（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(アセトキシメチル)フェニル]メタンスルホンアミド（中間体131）の合成

粗精製物の精製にシリカゲルクロマトグラフィー（一回目メタノール：酢酸エチル＝1：9～1：4、二回目濃アンモニア水10%含有メタノール：クロロホルム＝2：25）を用いた以外は実施例1工程Dに記載の方法に準じて上記中間体130（405mg）と中間体2（226mg）から標記化合物（68mg）を得た。Rf：0.18（濃アンモニア水10%含有メタノール：クロロホルム＝1：9）

I. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体131（68mg）に2規定水酸化ナトリウム溶液（10ml）を加え、室温にて2.5時間攪拌した。水（30ml）で希釈し飽和食塩水（50ml）を加え酢酸エチル（50ml）かけ3）で抽出した。有機層を乾燥後減圧下に溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（濃アンモニア水10%含有メタノール：酢酸エチル＝1：9）で精製して標記化合物の遊離の塩基を得た。これを常法にて塩酸塩とした後メタノール-酢酸エチルから晶析して標記化合物（22mg）を得た。Rf：0.11（濃アンモニア水10%含有メタノール：クロロホルム＝1：9）

実施例85

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-プロモフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

2-ブロモ-1-[4-ブロモ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノンは、中間体13の合成法に準じて、実施例8の工程B、C、Dと同様に調製した。

A. 1-[3-アミノ-4-ブロモフェニル]エタノンの合成

4-ブロモ-3-ニトロアセトフェノン(5.0g、ランカスター(Lancaster)社製)のメタノール(890ml)溶液に、塩化スズ(II)(19.4g)、濃塩酸(17ml)を加え、室温にて3.5時間攪拌した。飽和重曹水(470ml)を加え、析出した沈殿物を濾過後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後減圧下濃縮して標記化合物(3.97g)を得た。Rf: 0.43 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2)

B. 1-[4-ブロモ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体132)の合成

上記化合物(3.97g)のピリジン(21ml)溶液に、室温下、メタンスルホニルクロリド(1.8ml)を加え、1時間攪拌後、水(142ml)に注いだ。一晚攪拌後、析出した沈殿を濾別し、酢酸エチルで溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗精製物(4.08g)を得た。Rf: 0.41 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)

C. 2-ブロモ-1-[4-ブロモ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(中間体133)の合成

中間体132(4.08g)の1,4-ジオキサン溶液(40ml)に、アールゴン雰囲気下攪拌しながら、臭素(0.75ml)を加えた。この混合物を60℃に加熱し、1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗精製物(6.28g)を得た。これに酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1の混合溶液を加え、加熱冷却後析出物を濾取し標記化合物(4.0g)を得た。Rf: 0.54 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)

D. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキ

シ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ブロモフェニル] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例 1 の工程 D に記載の方法に準じて中間体 2・HBr 塩 (452.5 mg) と中間体 133 (742.1 mg) から反応・処理を行い、PTLC (メタノール/クロロホルム: 1/10 で展開) にて精製し、標記化合物の遊離アミン (191.6 mg) を得た。Rf: 0.58 (メタノール: 酢酸エチル = 1:3)

0.1N塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、エタノールから再結晶し、50℃で減圧乾燥して標記化合物 (112.6 mg) の粉末を得た。

実施例 86

(±) - N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヨードフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

2-ブロモ-1-[4-ヨード-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノンは、実施例 6 の工程 A、B、C、D と同様に調製した。

A. 1 - [4-ヨード-3-ニトロフェニル] エタノン (中間体 134) の合成

氷-塩冷却した発煙硝酸 (130 ml) に 4'-ヨードアセトフェノン (20 g、東京化成社製) を加え、15 分間攪拌後氷-水 (1 L) に注ぎ、酢酸エチル (1 L) で抽出した。有機層を乾燥後減圧下濃縮して標記化合物 (20.7 g) を得た。Rf: 0.19 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:5)

B. 1 - [3-アミノ-4-ヨードフェニル] エタノン (中間体 135) の合成

中間体 134 (14.3 g) のメタノール (2134 ml) 溶液に、塩化スズ (II) (46.5 g)、濃塩酸 (40.8 ml) を加え、室温にて 4.75 時

間攪拌した。飽和重曹水（1100 ml）を加え、析出した沈殿物を濾過後、濾液を一部蒸縮後酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後減圧下濃縮して標記化合物（11.87 g）を得た。Rf：0.67（メタノール：クロロホルム＝1：10）

C. 1-[4-ヨード-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体136）の合成

中間体135（11.87 g）のピリジン（50 ml）溶液に、室温下、メタンスルホニルクロリド（3.55 ml）を加え、2.5時間攪拌後、水（250 ml）に注いだ。析出した沈殿を濾別し、酢酸エチルで溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗精製物を得た。これに酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1の溶媒を加え、析出した結晶を濾過後、乾燥し標記化合物（10.44 g）を得た。Rf：0.14（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）

D. 2-ブロモ-1-[4-ヨード-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体137）の合成

中間体136（10.4 g）の1,4-ジオキサン溶液（102 ml）に、アルゴン雰囲気下攪拌しながら、臭素（1.66 ml）を加えた。この混合物を60℃に加熱し1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して標記粗精製物（11.77 g）を得た。Rf：0.25（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヨードフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例1の工程Dに記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体2（500 mg）と中間体137（1.385 g）から、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（6.3%メタノール-クロロホルム）で粗精製し、さらにPTLC（濃アンモニア水10%含有メタノール/酢酸エチル：1/4で展開）にて精製し、標記化合物の遊離アミン（211.5 mg）を得た。Rf：0.49（濃ア

ンモニア水 10% 含有メタノール：酢酸エチル = 1 : 4)

0. 1 規定塩化水素／エタノール (1. 1 等量) を加え塩酸塩 (標記化合物) とし、減圧下溶媒を留去し 50℃ で減圧乾燥して標記化合物 (218mg) の粉末を得た。

実施例 87

(±) -N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N-メチル-N-ベンジルスルファミド・塩酸塩

A. N-メチル-N-ベンジルスルファミロクロリドの合成

アルゴン雰囲気下氷冷したスルフリルクロリド (3. 0ml) のジクロロメタン (50ml) 溶液に N-メチル-N-ベンジルアミン (6. 45ml) とトリエチルアミン (7. 0ml) を 15 分間かけて加えた。15 分間攪拌後水 (50ml) を加え反応を停止し有機層を分取し 1 規定塩酸 (50ml) で洗浄し乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣 (8. 35g) に n-ヘキサン (100ml) を加え冷却し析出物を濾去した。濾液を減圧下濃縮乾固し標記化合物 (5. 30g) を得た。Rf : 0. 64 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4)

B. 1- [4-ベンジルオキシ-3- [(N-メチル-N-ベンジルスルファミロ) アミノ] フェニル] エタノン (中間体 138) の合成

上記中間体 (880mg) と 1- (3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル) エタノン (482mg) から標記化合物 (671mg) を調製した (ラーセン (A. A. Larsen) ら, J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967) により報告された方法に準じて行った。)。但し、反応においてビリジン-ジクロロメタン混合溶媒 (7ml, 2 : 5) を使い、初め室温で 6 時間攪拌し、更に 2 時間加熱還流下攪拌した。精製において水 (20ml) と酢酸エチル (50ml) から抽出し有機層を 1 規定塩酸 (30ml) で洗浄した。合一した水層を更に酢酸エチル (30ml × 2) で抽出し合一した有機層を飽和

食塩水で洗浄後乾燥して減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）Rf：0.47（メタノール：クロロホルム＝1：19）

C. 2-ブromo-1-[4-ベンジルオキシ-3-[(N-メチル-N-ベンジルスルファモイル)アミノ]フェニル]エタノン（中間体139）の合成

実施例29工程Aに記載の方法と同様にして、中間体138（670mg）と臭化第二銅（780mg）から標記化合物（810mg、約80%純度）を調製した。Rf：0.41（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

D. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-メチル-N-ベンジルスルファミド（中間体140）の合成

実施例1工程Dに記載の方法に準じて反応・処理を行い、中間体2（400mg）、トリエチルアミン（280μl）、中間体139（805mg）からシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル＝1：9で溶出）で精製し標記化合物（251mg）を得た。Rf：0.47（メタノール：クロロホルム＝1：9）

E. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N-メチル-N-ベンジルスルファミド塩酸塩の合成

実施例2に記載の手順に従って、中間体140（250mg）をメタノール（50ml）に加え10%パラジウム/炭素（122mg）を用いて水素化分解し、常法に従い塩酸塩化してメタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物（46mg）を得た。Rf：0.33（メタノール：クロロホルム＝1：9）

実施例88

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N, N

N-ジエチルスルファミド・塩酸塩

A. N, N-ジエチルスルファミルクロリドの合成

実施例 87 工程 A に記載の方法に準じてアルゴン雰囲気下水冷したスルファミルクロリド (1.6 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に N, N-ジエチルアミン (2.07 ml) とトリエチルアミン (2.8 ml) を 2 時間かけて加えた。1 時間攪拌後、水 (20 ml) を加え反応を停止し有機層を分取し 1 規定塩酸 (20 ml) で洗浄し乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣に n-ヘキサン (30 ml) を加え冷却し析出物を濾去した。濾液を減圧下濃縮乾固し標記化合物 (2.19 g) を得た。Rf: 0.59 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 4)

B. 1-[4-ベンジルオキシ-3-[(N, N-ジエチルスルファミル)アミノ]フェニル]エタノン (中間体 141) の合成

上記中間体 (686 mg) と 1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノン (482 mg) から標記化合物 (513 mg) を調製した (ラーセン (A. A. Larsen) ら, J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967) により報告された方法に準じて行った)。但し、反応においてピリジン-ジクロロメタン混合溶媒 (7 ml, 2:5) を用い、初め室温で 6 時間攪拌し、更に 2 時間加熱還流下攪拌した。精製において水 (20 ml) と酢酸エチル (20 ml) から抽出し有機層を 1 規定塩酸 (30 ml) で洗浄した。合一した水層を更に酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出し合一した有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3)。Rf: 0.42 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2)

C. 2-ブromo-1-[4-ベンジルオキシ-3-[(N, N-ジエチルスルファミル)アミノ]フェニル]エタノン (中間体 142) の合成

実施例 29 工程 A に記載の方法と同様に、中間体 141 (500 mg) と臭化第二銅 (670 mg) から標記化合物 (693 mg、約 70% 純度) を調製した。Rf: 0.64 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2)

D. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-(ベンジルオキシ)フェニル] - N, N-ジエチルスルファミド (中間体143) の合成

実施例1工程Dに記載の手順に準じて反応・処理を行い、中間体2 (390 mg)、トリエチルアミン (280 μl)、中間体142 (673 mg) からシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 9 で溶出) で精製し標記化合物 (256 mg) を得た。Rf : 0.46 (メタノール: クロロホルム = 1 : 9)

E. (±)-N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジエチルスルファミド塩酸塩の合成

実施例2に記載の方法に準じて、中間体143 (250 mg) をメタノール (50 ml) に加え10%パラジウム/炭素 (120 mg) を用いて水素化分解し、常法に従い塩酸塩化してメタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (85 mg) を得た。Rf : 0.32 (メタノール: クロロホルム = 1 : 9)

実施例89

(±)-N, N-ジメチル- [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

A. N, N-ジメチル- [2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)ベンゼン]スルホンアミド (中間体144) の合成

実施例83工程A、Bに記載の方法と同様に1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノン (ラーセン (A. A. Larsen) ら, J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)) により報告された方法により調製から標記化合物 (705 mg) を調製した。但し、N-メチルベンジルアミンを加える代わりにN, N-ジメチルアミンを反応させた。Rf : 0.33

(酢酸エチル：n-ヘキサノール＝1：2)

B. N, N-ジメチル- [2-ベンジルオキシ-5-[2-ヨード-1-[トリエチルシリル]オキシ]エチル]ベンゼンスルホンアミド(中間体145)の合成

中間体144(700mg)を中間体42の合成方法に準じて反応・処理して標記化合物(407mg)を得た。Rf：0.74(酢酸エチル：n-ヘキサノール＝1：1)

C. (±)-N, N-ジメチル- [5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[トリエチルシリル]オキシ]エチル]-2-ベンジルオキシ]ベンゼンスルホンアミド(中間体146)の合成

粗精製物の精製にシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：2.5)を用いた以外は中間体43の合成方法に準じて中間体145(398mg)と中間体2(193mg)から標記化合物(138mg)を得た。Rf：0.43(メタノール：クロロホルム＝1：1.0)

D. (±)-N, N-ジメチル- [5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシ]ベンゼンスルホンアミド(中間体147)の合成

中間体146(135mg)を無水テトラヒドロフラン(7ml)に溶解し酢酸(38.2μl)と1Mテトラブチルアンモニウムフロリド/テトラヒドロフラン溶液(314μl)を加え室温にて14.5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下に溶媒留去した。残渣をPTLCで精製(メタノール：クロロホルム＝1：1.0展開)し標記化合物(4.9mg)を得た。Rf：0.23(メタノール：クロロホルム＝1：1.0)常法にて塩酸塩(7.7mg)とした。

E. (±)-N, N-ジメチル- [5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例 2 に記載の方法に準じて中間体 147 (7.7 mg) を 10% パラジウム/炭素 (4 mg) を用いて 2 時間水素化分解し、酸味を除去後溶媒を減圧下留去して標記化合物 (5.0 mg) を得た。Rf: 0.31 (メタノール: クロロホルム = 1: 9)

実施例 90

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド (中間体 148) の合成

実施例 1 の化合物 (120 mg) を 10% 塩化水素/メタノール (10 ml) 中 2 時間加熱還流下撈拌した。更に室温下 3 日間撈拌した。反応液を減圧下濃縮乾固して飽和重曹水を加え酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。乾燥後減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 1: 19) で精製し標記化合物 (72 mg) を得た。Rf: 0.55 メタノール: クロロホルム = 1: 9)

B. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

実施例 2 に記載の方法に準じて中間体 148 (70 mg) を 10% パラジウム/炭素 (30 mg) を用いて 1 時間水素化分解し、塩酸塩化した後乾固しジエチルエーテルからトリチュレートして標記化合物 (60 mg) を得た。Rf: 0.40 (メタノール: クロロホルム = 1: 9)

実施例 91

(±)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 38 の化合物 (28 mg) を 10% 塩化水素/メタノール (3 ml) に懸濁し加熱還流下 3 昼夜攪拌した。さらに 10% 塩化水素/メタノール (10 ml) を追加し 2 日間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、メタノールに溶解し PTL C (メタノール:クロロホルム=1:10 で展開) にて精製した。これをジエチルエーテル中にて咀嚼して濾取し標記化合物 (11.8 mg) を得た。Rf: 0.38 (メタノール:クロロホルム=1:10)

実施例 9 2

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-アミノフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体 120 (35 mg) を 10% 塩化水素/メタノール (5 ml) に加え 2 時間加熱還流下攪拌した。減圧下に濃縮乾固し標記化合物 (37 mg) を得た。Rf: 0.29 (メタノール:クロロホルム=1:9)

試験例 1 ヒト β 3 作動活性

ヒト β 3 作動活性は、ヒト β 3 遺伝子を p cDNA 3 (in vitro gen) に挿入したものをトランスフェクトした CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞を用いて行った。ヒト β 3 遺伝子は、まず β 3 のプライマー (Kriefら, J. Clin. Invest. vol. 91, p344-349 (1993)) でヒト脂肪組織 cDNA (クローンテック社製) を用い PCR によりヒト β 3 断片を得、これをプローブとしてヒトゲノミクライブラリー (クローンテック社製) より全長のヒト β 3 遺伝子を得た。

この細胞を 10% ウシ胎児血清、400 μ g/ml ジェネチシン (Gibco

oBRL)、100 U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシンを含むハムF-12培地で培養した。この細胞を6穴プレートに 5×10^4 入れ、24時間培養後、無血清のハムF-12培地で2時間放置した。化合物を最初DMSOで溶かした後、1mMイソブチルメチルキサンチン、1mMアスコルビン酸を含むハムF-12で希釈し 10^{-5} – 10^{-12} Mまで10倍希釈を行い、細胞に加えた。

30分培養後、培地を抜き取り、1N NaOHを0.5ml加え、20分放置した。1N酢酸を0.5ml加え、攪拌後遠心をし、cAMPEIAキット(ケイマン社製)でcAMPの定量を行った。実施例1-92のうち、65化合物については、第2表に内活性、ED₅₀を示した。BRL 37344は、文献(Drugs of the future vol. 16, p797-800 (1991))記載の方法で合成し、CL 316, 243は、文献(J. Med. Chem. vol. 35, p3081-3084 (1992))記載の方法で合成し、イソプロテレノールは、RBI (Research Biochemicals International) 社より購入した。第2表の結果より、これらの化合物は、BRL 37344、CL 316, 243より活性が強かった。

試験例2 心臓に対する作用

体重180–250 gの雄性モルモットから心臓を摘出し、右心房標本を作製し、5%CO₂/95%O₂混合ガスで通気したクレブス液の入った器官浴槽にセットした。自動能は、ポリグラフ(日本光電 MR-6000)に接続した等尺性トランスデューサー(日本光電 TB-611T)を用いて測定した。実施例の化合物のED₅₀は、 β 3のED₅₀それに比べて高く、これらの化合物は、選択的であり、心拍数を上昇させることが極めて少なく、副作用が少ないことが期待された。

試験例3 イヌ脂肪細胞の脂肪分解活性

イヌより腸間膜脂肪組織を採取し、細断後、洗浄し、 1 mg/ml のコラゲナーゼ（シグマ）及び、 1% のウシ血清アルブミンを含むクレブスーリンガー緩衝液を組織 1 g に対し、 3 ml 添加した。これを震とうしながら 37°C で 30 分 保温した後、ナイロンフィルターで未消化組織を除去し、脂肪細胞とした。この脂肪細胞をクレブスーリンガー緩衝液で 4 回洗浄した後、 4% ウシ血清アルブミンを含むクレブスーリンガー緩衝液を用いて、細胞濃度を 2×10^5 細胞/ ml にし、エッペンドルフチューブに $300\text{ }\mu\text{l}$ ずつ分注した。

このチューブに化合物を溶かした培地を $300\text{ }\mu\text{l}$ ずつ加え、震とうしながら 37°C で 1 時間保温した。氷冷により刺激を停止し、遠心後、脂肪細胞をアスピレーターで除去し、遊離グリセロールをF-キットグリセロール（ベリンガー・マンハイム）で定量した。第3表に示す通り、実施例の化合物は、試験管内で脂肪分解活性を示したことより、生体においても脂肪分解が起こることが期待された。

試験例 4 血糖低下作用および脂肪分解作用

6週齢の雄性 d d y マウス（日本チャールスリバー社製）にグルコース（和光純薬社製） 2 g/kg を皮下投与し、 0.3% カルボキシメチルセルロース（純正化学社製）に懸濁した被験化合物を、体重 10 g 当たり 0.1 ml の用量で経口または、腹腔内投与した。 1 時間後に腹部大動脈より採血し血清を分離し、試料とした。

血糖低下作用

上記試料をオートアナライザー（エム・シー・メディカル社製SUPER Z）により該試料中の血清グルコース濃度の測定を行った。測定キットにはグルコースII HA テストワーク（和光純薬社製）を用いた[血糖低下(%) = $(A - B) / (A - C) \times 100$ 但し、A: 糖負荷時のグルコース濃度、B: 薬物投与時のグルコース濃度、C: 正常時のグルコース濃度である]。

実施例 31 の化合物は、100 mg/kg の経口投与で、34.5% の血糖低下を示し、実施例 2 の化合物は、1 mg/kg の腹腔内投与で、77.1% の血糖低下を示した。従って、糖尿病の予防・治療薬として有用であることが示された。

脂肪分解作用

上記試料を血清中の遊離脂肪酸量は、NEFA HA テストワコー（和光純薬社製）により該試料中の遊離脂肪酸量を測定した。実施例 31、7 の化合物は、30、100 mg/kg の経口投与で、各々 32.4、47.7% 増加させた。また、実施例 2 の化合物は、10 mg/kg の腹腔内投与により遊離脂肪酸濃度を 67.2% 上昇させた。これらの化合物は、脂肪分解活性を有していることを示している。従って、高脂血症の予防・治療薬、肥満の治療薬としてそれぞれ有用であることが示された。

試験例 5 毒性試験

実施例 7、31 の各化合物は 6 週齢の雄性 ddy マウス（日本チャールスリバー社製）に 100 mg/kg 経口投与し、8 匹中全例に死亡例は認められず、他の化合物も同様であって、本発明の化合物が毒性の低いことが示された。

発明の効果

本発明化合物は新規な化合物であって、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬等の β 3 関連疾患の治療および予防に用いられる医薬組成物として有用である。

第1表

化合物 No.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) : δ (ppm), J (Hz)	MS m/z
中間体 0	3.47 (2H, t, J=6.0), 3.61 (2H, q, J=6.0), 5.11 (1H, s), 5.29 (1H, brs), 7.30~7.38 (5H, m)	
中間体 1	(DMSO-d ₆) : 3.44 (2H, bt), 4.08 (2H, t, J=5.7), 5.05 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.96 (1H, bd, J=2.1), 7.10 (1H, dd, J=7.3), 7.24~7.38 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=8.1), 7.52 (1H, bt), 7.95 (1H, d, J=8.7), 7.97 (1H, d, J=7.5), 11.08 (1H, s)	361 (MH ⁺)
中間体 2	(DMSO-d ₆) : 1.8~2.1 (2H, brs), 2.93 (2H, t, J=5.8), 4.00 (2H, t, J=5.8), 6.74 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.96 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.41 (1H, d, J=8.0), 7.95 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.7), 11.08 (1H, s)	227 (MH ⁺)
実施例 1	(DMSO-d ₆) : 2.69 (d, 2H, J=5.7), 2.89 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J=5.2), 4.09 (t, 2H, J=5.2), 4.59 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.31 (bs, 1H)	546 (MH ⁺)

	, 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (d, 1H, J=1. 9), 7. 05-7. 17 (m, 3H), 7. 25-7. 42 (m, 6H), 7. 54 (d, 2H, J=6. 6), 7. 96 (t, 2H, J=8. 5), 11. 08 (s, 1H)	
実施例 2	(DMSO-d6) : 2. 75 (m, 2H), 2. 93 (s, 3H), 3. 04 (m, 2H), 4. 14 (t, 2H, J=5. 2), 4. 60 (m, 1H), 6. 77 (dd, 1H, J=8. 8, 2. 2), 6. 85 (d, 1H, J=8. 2), 6. 97 (d, 1H, J=1. 9), 7. 04 (dd, 1H, J=8. 2, 1. 9), 7. 10 (m, 1H), 7. 21 (d, 1H, J=1. 9), 7. 28 (dt, 1H, J=8. 0, 1. 1), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	4 5 6 (MH+)
中間体 4	3. 66 (q, 2H, J=5. 2), 4. 12 (t, 2H, J=5. 2), 5. 13 (s, 2H), 5. 27 (bs, 1H), 6. 91 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 06 (d, 1H, J=2. 2), 7. 26-7. 41 (m, 7H), 7. 52 (dd, 1H, J=8. 2, 0. 8), 7. 80 (d, 1H, J=8. 5), 7. 85 (m, 1H)	3 6 2 (MH+)
中間体 5	3. 14 (t, 2H, J=5. 2), 4. 09 (t, 2H, J=5. 2), 6. 96 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 10 (d, 1H, J=2. 2), 7. 28-7. 41 (m, 2H), 7. 52 (m, 1H), 7. 81 (d, 1H, J=8. 5), 7. 86 (m, 1H)	2 2 8 (MH+)

実施例 3	(DMSO-d6) : 2.71 (d, 2H, J=5.5), 2.94 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.13 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.31 (bs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J=8.5, 2.4), 7.07 (d, 1H, J=8.5), 7.15 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.26-7.48 (m, 7H), 7.54 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H, J=7.4, 0.8), 8.00 (d, 1H, J=8.5), 8.04 (m, 1H)	547 (MH+)
実施例 4	(DMSO-d6) : 2.68 (d, 2H, J=6.3), 2.92 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J=5.5), 4.13 (t, 2H, J=5.5), 4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, J=8.2), 7.01 (septet, 2H), 7.19 (d, 1H, J=2.2), 7.30 (d, 1H, J=2.2), 7.35 (dt, 1H, J=7.4, 1.1), 7.42 (dt, 1H, J=7.4, 1.4), 7.64 (d, 1H, J=8.0), 8.00 (d, 1H, J=8.8), 8.03 (d, 1H, J=7.4)	457 (MH+)
中間体 6	2.68 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H, J=10.2, 8.4), 8.26 (ddd, 1H, J=8.4, 4.2, 2.1), 8.65 (dd, 1H, J=7.2, 2.1)	
中間体 7	2.55 (s, 3H), 3.88 (bs, 2H), 7.04 (ddd, 1H, J=10.5, 8.4, 0.6), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.41 (ddd,	

	1 H, J=8. 7, 2. 1, 0. 6)	
中間体 8	2. 61 (s, 3H), 3. 03 (s, 3H), 6. 63 (bs, 1H), 7. 25 (dd, 1H, J=9. 9, 9. 6), 7. 82 (ddd, 1H, J=8. 4, 4. 8, 2. 1), 8. 17 (dd, 1H, J=7. 5, 2. 1)	
中間体 9	3. 16 (s, 3H), 4. 41 (s, 2H), 6. 62 (bs, 1H), 7. 28 (t, 1H, J=9. 0), 7. 86 (ddd, 1H, J=8. 7, 4. 8, 2. 1), 8. 21 (dd, 1H, J=7. 5, 2. 1)	
実施例 5	(DMSO-d ₆ ; HCl塩) : 3. 05 (s, 3H), 3. 13 (m, 1H), 3. 31 (m, 1H), 3. 49 (m, 2H), 4. 38 (m, 2H), 4. 99 (m, 2H), 6. 31 (d, 1H, J=4. 2), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 4), 7. 03 (d, 1H, J=1. 8), 7. 12 (m, 1H), 7. 26-7. 38 (m, 3H), 7. 42-7. 50 (m, 2H), 8. 01 (m, 2H), 8. 97 (bs, 2H), 9. 71 (m, 1H), 11. 19 (s, 1H)	4 5 8 (NH ⁺)
中間体 10	2. 65 (s, 3H), 7. 68 (d, 1H, J=8. 4), 8. 09 (dd, 1H, J=8. 7, 2. 1), 8. 43 (d, 1H, J=2. 1)	
中間体 11	2. 55 (s, 3H), 4. 19 (bs, 2H), 7. 23-7. 37 (m, 3H)	
中間体 12	2. 61 (s, 3H), 3. 07 (s, 3H), 6. 86 (bs, 1H), 7. 54 (d, 1H, J=8. 4), 7. 75 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 1), 8. 21 (d, 1H, J=2. 1)	

中間体 13	3. 10 (s, 3H), 4. 41 (s, 2H), 6. 90 (bs, 1H), 7. 58 (d, 1H, J=8. 4), 7. 78 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 1), 8. 24 (d, 1H, J=2. 1)	
実施例 6	(DMSO-d ₆ ; HCl塩): 3. 06 (s, 3H), 3. 17 (m, 1H), 3. 27 (m, 1H), 3. 48 (m, 2H), 4. 38 (m, 2H), 5. 00 (m, 1H), 6. 35 (d, 1H, J=4. 2), 6. 84 (dd, 1H, J=8. 4, 2. 7), 7. 02 (d, 1H, J=2. 1), 7. 12 (m, 1H), 7. 27-7. 34 (m, 2H), 7. 44 (d, 1H, J=7. 8), 7. 52-7. 59 (m, 2H), 8. 01 (m, 2H), 8. 91 (bs, 2H), 9. 55 (m, 1H), 11. 17 (s, 1H)	474 (NH ⁺)
実施例 7	(DMSO-d ₆): 2. 72 (m, 2H), 2. 96 (s, 3H), 2. 98 (m, 2H), 4. 11 (t, 2H, J=5. 7), 4. 35 (bs, 1H), 4. 65 (m, 1H), 5. 40 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (d, 1H, J=1. 9), 7. 07-7. 13 (m, 3H), 7. 24-7. 32 (m, 3H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 2), 7. 96 (m, 2H), 11. 09 (s, 1H)	440 (NH ⁺)
中間体 15	2. 58 (s, 3H), 4. 36 (s, 2H), 7. 15 (bs, 1H), 7. 22-7. 48 (m, 6H), 7. 62-7. 75 (m, 2H), 8. 57 (m, 1H)	
実施例 8	(DMSO-d ₆): 2. 73 (m, 2H), 2. 98 (m, 2H), 4. 11 (m, 2H), 4. 42 (s, 2H	516 (NH ⁺)

	, 4.64 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J=8.8), 6.96 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 3H), 7.20-7.46 (m, 9H), 7.96 (m, 2H), 11.09 (s, 1H)	
実施例 9	(DMSO-d ₆) : 2.71 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.09 (m, 2H), 7.23-7.46 (m, 5H), 7.64 (d, 1H, J=7.4), 8.02 (m, 2H)	441 (NH+)
中間体 17	2.20 (s, 3H), 3.11 (t, 2H, J=5.2), 3.84 (s, 2H), 4.04 (t, 2H, J=5.2), 6.92 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J=2.2), 7.61 (d, 1H, J=2.5), 7.83 (s, 1H)	
実施例 10	(DMSO-d ₆) : 2.05 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.96 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 6.92 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, J=8.2), 7.46 (d, 1H, J=8.2), 7.65 (d, 1H, J=2.7), 7.68 (d, 1H, J=2.7), 7.86 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)	496 (NH+)

中間体 18	(DMSO-d ₆) : 1.10 (d, 3H, J=6.3), 1.74 (bs, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6.97 (d, 1H, J=1.9), 7.10 (t, 1H, J=7.4), 7.28 (t, 1H, J=7.4), 7.42 (d, 1H, J=8.0), 7.94 (d, 1H, J=8.5), 7.97 (d, 1H, J=8.5), 11.16 (s, 1H)	
実施例 11	(DMSO-d ₆) : 1.10 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.93 (s, 3/2H), 2.94 (s, 3/2H), 3.06 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H, J=8.2, 1.9), 7.08 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J=8.0), 7.96 (m, 2H), 11.19 (s, 1H)	454 (MH ⁺)
中間体 19	2.70 (d, 1H, J=3.3), 3.50 (dd, 1H, J=10.4, 8.5), 3.63 (dd, 1H, J=10.4, 3.3), 4.92 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.5), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.53 (dd, 1H, J=8.8, 2.5), 7.91 (d, 1H, J=2.5)	
中間体 20	0.53-0.62 (m, 6H), 0.91 (t, 9H, J=7.7), 3.31 (m, 2H), 4.75 (t, 1H, J=5.8), 5.24 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.8), 7.31-7.52 (m, 6H), 7.87 (d, 1H, J=2.2)	

中間体 21	0.51-0.60 (m, 6H), 0.89 (t, 9H, J=7.7), 2.78 (dd, 1H, J=11.8, 7.7), 2.89 (dd, 1H, J=11.8, 7.7), 3.04 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.84 (dd, 1H, J=7.7, 4.4), 5.19 (s, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, J=8.5), 7.20 (m, 1H), 7.30-7.52 (m, 7H), 7.86-8.09 (m, 5H)	
中間体 22	0.39-0.57 (m, 6H), 0.77-0.91 (m, 9H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.49 (d, 2H, J=5.2), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.88-4.17 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (d, 2H, J=10.2), 6.70-6.83 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H, J=18.1, 8.8), 7.20 (d, 1H, J=8.0, 4.7), 7.27-7.50 (m, 12H), 7.80-8.00 (m, 4H)	745 (M+)
中間体 23	0.40-0.58 (m, 6H), 0.79-0.92 (m, 9H), 3.42-3.50 (m, 3H), 3.49 (d, 2H, J=7.7), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.86-4.16 (m, 2H), 5.03 (d, 2H, J=2.5), 5.18 (d, 2H, J=16.5), 6.71-6.85 (m, 2H), 7.16-7.45 (m, 16H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, J=7.1)	
中間体	0.40-0.58 (m, 6H), 0.79-0.92 (

24	m, 9H), 2.98 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.49 (d, 2H, J=7.7), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.86-4.16 (m, 2H), 5.03 (d, 2H, J=2.5), 5.18 (d, 2H, J=16.5), 6.71-6.85 (m, 2H), 7.16-7.45 (m, 16H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, J=7.1)	
中間体 25	2.86 (d, 1H, J=3.6), 3.56 (dd, 1H, J=10.7, 8.5), 3.70 (dd, 1H, J=10.7, 3.6), 5.06 (dt, 1H, J=8.5, 3.6), 7.58 (t, 1H, J=7.7), 7.75 (ddd, 1H, J=7.7, 1.1, 0.5), 8.20 (m, 1H), 8.30 (dd, 1H, J=2.2, 1.6)	
中間体 28	(DMSO-d6): 0.50 (m, 6H), 0.83 (m, 9H), 2.72 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H, J=8.8, 2.2), 6.96 (d, 1H, J=1.9), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, J=8.2), 7.96 (m, 2H), 11.09 (s, 1H)	
中間体 29	2.72 (s, 3/2H), 2.73 (s, 3/2H), 4.46 (s, 2H), 7.70 (dd, 1H, J=7.8, 7.8), 8.11 (ddd, 1H, J=7.8, 1.8), 8.21 (ddd, 1H, J=7.8, 1.8)	

	, 8.45 (dd, 1H, J=1.8, 1.8)	
実施例 16	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 2.41 (d, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 5.21 (d, 1H, J=10.4), 6.48 (bs, 1H), 6.8 4 (d, 1H, J=8.2), 7.04 (d, 1H, J= 1.9), 7.11 (t, 1H, J=7.4), 7.2 9 (m, 1H), 7.44 (d, 2H, J=8.0Hz) , 7.50-7.78 (m, 4H), 7.88 (s, 1H , 8.00 (d, 2H, J=8.0), 9.22 (bs , 1H), 9.56 (bs, 1H), 11.29 (s, 1H)	440 (MH ⁺)
実施例 17	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 3.16 (m, 1H) , 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.4 1 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.84 (dd , 1H, J=8.2, 2.2), 7.03 (d, 1H, J =1.9), 7.11 (t, 1H, J=7.4), 7.1 5-7.55 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8. 01 (m, 2H), 9.09 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H)	390 (MH ⁺)
実施例 18	(DMSO-d ₆): 2.77 (m, 2H), 3.00 (t, 2H, J=5.5), 4.12 (t, 2H, J=5. 5), 4.68 (m, 1H), 5.17 (br. s, 1H , 6.76 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6. 96 (d, 1H, J=2.2), 7.09 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=8.0 , 7.53 (dd, 1H, J=8.8, 2.2), 7.	408 (MH ⁺)

	8 7 (d, 1H, J=2. 2), 7. 9 7 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	
实施例 1 9	(DMSO-d 6 ; 2HC1 塩) : 3. 0 6 (1H, m) . 3. 2 0 (1H, m), 3. 4 9 (2H, m), 4. 3 9 (2H, m), 4. 9 5 (1H, m), 6. 1 9 (1H , br. s), 6. 8 4 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 0 0 (1H, d, J=8. 5), 7. 0 3 (1 H, d, J=2. 2), 7. 1 2 (2H, m), 7. 3 0 (2H, m), 8. 0 1 (2H, m), 8. 9 6 (1H, br. s), 9. 1 9 (1H, br. s), 10. 6 0 (1H, br. s), 11. 2 1 (1H, s)	3 7 8 (MH+)
实施例 2 0	(CD3OD) : 3. 2 0-3. 2 9 (2H, m), 3. 5 3 (2H, t, J=4. 7), 4. 3 8 (2H, t, J =4. 7), 4. 9 0 (1H, m), 5. 0 7 (2H, s , 6. 8 2 (1H, d, J=8. 2), 6. 8 7 (1H , dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 9 5 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 0 5 (1H, d, J=1. 1 , 7. 1 2 (1H, dd, J=7. 1, 1. 1), 7. 1 8-7. 4 6 (7H, m), 7. 8 6 (1H, d, J= 1. 9), 7. 9 4 (2H, d, J=8. 5)	5 0 5 (MH+)
实施例 2 1	(DMSO-d 6) : 3. 0 0 (1H, m), 3. 1 1 (1H, m), 3. 3 9 (2H, m), 4. 3 3 (2H, m , 4. 8 0 (1H, m), 5. 8 6 (1H, m), 6. 2 5 (2H, s), 6. 7 9 (2H, s), 6. 8 3 (1 H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 0 2 (1H, d, J=2. 5), 7. 1 2 (1H, m), 7. 3 0 (1H, m), 7. 4 4 (1H, d, J=8. 2), 7. 9 0-	4 1 5 (MH+)

	8.02 (3H, m), 8.08 (1H, s), 8.60 (1H, br. s), 10.02 (1H, s), 11.17 (1H, s)	
实施例 22	(CD3OD): 2.92 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.63 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.82 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.80 (1H, d, J=8.2), 6.88 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=1.9), 7.10 (1H, dd, J=8.2), 7.24-7.52 (8H, m), 7.86-7.95 (2H, m)	490 (MH+)
实施例 23	(DMSO-d6; HCl 塩): 2.82-3.00 (2H, m), 3.44 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.83 (2H, s), 6.86 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=2.2), 7.12 (1H, dd, J=8.0), 7.30 (1H, dd, J=6.6, 7.7), 7.44 (1H, d, J=8.5), 7.72 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8.2), 8.91 (1H, br. s), 9.28 (1H, br. s), 9.76 (1H, s), 11.18 (1H, s)	400 (MH+)
实施例 24	(DMSO-d6): 2.61 (6H, s), 2.73 (2H, m), 3.00 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.61 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.38 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.8), 7.10 (2H, m), 7.24-7.46 (6H, m), 7.5	575 (MH+)

	6 (2H, m), 7.97 (2H, m), 11.09 (1H, m)	
実施例 25	(DMSO-d ₆ ; HCl塩): 2.67 (6H, s), 3.04 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.45 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.93 (1H, m), 6.11 (1H, br. s), 6.83 (1H, d, J=8.8, 2.2), 6.91 (1H, m), 7.03 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.2), 7.44 (1H, d, J=7.7), 8.00 (2H, m), 8.72 (1H, s), 8.99 (1H, br. s), 9.28 (1H, br. s), 10.07 (1H, s), 11.25 (1H, s)	485 (MH ⁺)
実施例 26	(DMSO-d ₆ ; 2HCl塩): 2.81 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, J=4.2), 6.84 (dd, 1H, J=8.4, 2.7), 7.02 (d, 1H, J=2.1), 7.12 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=7.8), 7.52-7.59 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.91 (bs, 2H), 10.21 (bs, 2H), 11.17 (s, 1H)	482 (MH ⁺)
実施例 27	(DMSO-d ₆ ; 2HCl塩): 2.80 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, J=4.2), 6.84 (392 (MH ⁺)

	dd, 1H, J=8.4, 2.7), 7.02 (d, 1H, J=2.1) 7.12 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=7.8), 7.52-7.59 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.91 (bs, 2H), 9.55 (m, 1H), 10.21 (bs, 2H), 11.17 (s, 1H)	
中間体 30	2.79 (dd, 1H, J=5.7, 2.7), 3.17 (dd, 1H, J=5.7, 4.2), 4.15 (m, 1H), 7.01-7.31 (m, 4H)	
実施例 28	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 3.19 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.40 (t, 2H, J=5.1), 5.32 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, J=3.9), 6.84 (dd, 1H, J=8.7, 2.4), 7.03 (d, 1H, J=2.2), 7.12 (m, 1H), 7.19-7.34 (m, 3H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.59 (dt, 2H, J=7.5, 1.8), 8.01 (d, 2H, J=8.4)	365 (MH ⁺)
中間体 31	4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H), 7.97 (m, 2H)	
中間体 32	(DMSO-d ₆): 2.72 (m, 2H), 2.97 (t, 2H, J=5.4), 4.10 (t, 2H, J=5.4), 4.61 (m, 1H), 5.26 (bs, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=8.7, 2.1), 6.93-6.98 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.24-7.46 (m, 9H), 7.95 (t, 2H, J=8	

	. 4), 11. 07 (s, 1H)	
実施例 29	(DMSO-d6) : 2. 69 (m, 2H), 2. 96 (m, 2H), 4. 10 (m, 2H), 4. 56 (m, 1H), 5. 12 (bs, 1H), 6. 67-6. 78 (m, 3H), 6. 96 (d, 1H, J=1. 2), 7. 06-7. 18 (m, 3H), 7. 27 (m, 1H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 1), 7. 95 (m, 2H), 9. 21 (bs, 1H), 11. 06 (s, 1H)	363 (MH+)
中間体 33	(DMSO-d6) : 2. 62 (dd, 1H, J=12. 1, 8. 5), 2. 83 (m, 1H), 2. 94 (m, 2H), 4. 07 (m, 2H), 5. 10 (m, 1H), 5. 23 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (m, 2H), 7. 03 (d, 1H, J=8. 2), 7. 11 (m, 1H), 7. 20 (m, 1H), 7. 25-7. 33 (m, 2H), 7. 34-7. 42 (m, 3H), 7. 94-7. 97 (m, 3H), 7. 97 (m, 2H), 11. 11 (s, 1H)	
実施例 30	(DMSO-d6 ; 酢酸塩) : 1. 89 (s, 3H), 2. 69 (m, 1H), 2. 85 (m, 1H), 2. 99 (m, 2H), 4. 13 (t, 2H, J=5. 2), 4. 91 (m, 1H), 6. 77 (m, 3H), 6. 96-7. 14 (m, 3H), 7. 24-7. 33 (m, 2H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	363 (MH+)
実施例 31	(DMSO-d6) : 2. 6~2. 67 (2H, m), 2. 97 (2H, bt), 4. 11 (2H, bt), 4. 66 (1H, bt), 5. 33 (1H, brs), 6. 76	347 (MH+)

	(1H, dd, J=2.1, 8.4), 6.96 (1H, d, J=2.1), 7.10 (1H, dd, J=8.0), 7.2~7.38 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=7.8), 7.95 (1H, d, J=8.7), 7.97 (1H, d, J=7.5), 11.08 (1H, s)	
実施例 34	2.83 (1H, dd, J=9.12, 3), 3.04 (1H, dd, J=3.6, 12.3), 3.1~3.16 (2H, m), 4.19 (2H, t, J=5.1), 4.78 (1H, dd, J=3.6, 9), 7.04 (1H, dd, J=2.7, 9.0), 7.26~7.48 (9H, m), 7.55 (1H, bd, J=8.4), 7.90 (1H, bd)	348 (MH+)
実施例 35	(DMSO-d6): 1.12 (3H, d, J=6.3), 2.77 (2H, d, J=6.0), 3.07 (1H, q, J=6.3), 3.42 (2H, t, J=6.0), 4.49~4.56 (1H, m), 4.60~4.66 (1H, m), 4.71 (1H, t, J=5.8), 5.32 (1H, bd), 6.73 (1H, dd, J=2.2, 6.3), 6.94 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, dd), 7.20~7.39 (6H, m), 7.42 (1H, d, J=8.0), 7.95 (1H, d, J=8.8), 7.98 (1H, d, J=9.0), 11.08 (1H, s)	361 (MH+)
中間体 34	(DMSO-d6): 1.85 (s, 3H), 3.45 (q, 2H, J=5.8), 4.06 (t, 2H, J=5.8), 6.77 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6.97 (d, 1H, J=2.2), 7.10 (m, 1H	

) , 7. 28 (m, 1H) , 7. 41 (d, 1H, J=8. 0) , 7. 97 (m, 2H) , 8. 15 (m, 1H) , 11. 11 (s, 1H)	
中間体 35	1. 85 (s, 3H) , 3. 49 (q, 2H, J=5. 8) , 4. 23 (t, 2H, J=5. 8) , 7. 22 (m, 2H) , 7. 41 (m, 1H) , 7. 52 (d, 1H, J=8. 0) , 8. 10 (m, 1H) , 8. 18 (d, 1H, J=8. 2) , 8. 81 (s, 1H) , 11. 74 (b, s, 1H)	
中間体 37	(DMSO-d ₆) : 2. 75 (m, 2H) , 3. 02 (t, 2H, J=5. 5) , 4. 27 (t, 2H, J=4. 7) , 4. 66 (m, 1H) , 5. 31 (d, 1H, J=4. 1) , 7. 18-7. 26 (m, 3H) , 7. 27-7. 45 (m, 5H) , 7. 52 (d, 1H, J=8. 0) , 8. 19 (d, 1H, J=8. 0) , 8. 83 (s, 1H) , 11. 71 (s, 1H)	392 (MH ⁺)
実施例 36	(DMSO-d ₆) : 2. 73 (m, 2H) , 3. 03 (t, 2H, J=5. 6) , 4. 27 (t, 2H, J=4. 8) , 4. 65 (m, 1H) , 5. 31 (d, 1H, J=4. 1) , 7. 16-7. 25 (m, 3H) , 7. 27-7. 46 (m, 5H) , 7. 52 (d, 1H, J=8. 0) , 8. 18 (d, 1H, J=8. 0) , 8. 83 (s, 1H) , 11. 71 (s, 1H)	378 (MH ⁺)
中間体 38	(CDCl ₃) : 3. 66 (2H, m) , 4. 13 (2H, m) , 5. 12 (2H, s) , 5. 26 (1H, br. s) , 7. 01 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2) , 7. 23-7. 50 (8H, m) , 7. 80 (1H, m) ,	378 (MH ⁺)

	7. 99-8. 60 (2H, m)	
中间体 39	(DMSO-d ₆) : 2. 98 (2H, t, J=5. 8) , 4. 04 (2H, t, J=8. 8, 2. 5), 7. 39 -7. 49 (2H, m), 7. 61 (1H, d, J=2. 5), 7. 95 (1H, dd, J=6. 9, 1. 9), 8 . 23 (2H, m)	244 (MH+)
实施例 37	(CDC13) : 2. 82-2. 95 (2H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 09 (2H, m), 3. 95 (3 H, br. s), 4. 18 (2H, t, J=5. 2), 4 . 75 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 99 (1 H, d, J=8. 5), 7. 05 (1H, dd, J=8 . 5, 2. 2), 7. 18 (1H, dd, J=8. 5, 2 . 2), 7. 34 (1H, d, J=2. 5), 7. 35- 7. 46 (7H, m), 7. 51 (1H, d, J=1. 9) , 7. 80 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8 . 8), 8. 05 (1H, dd, J=6. 3, 1. 4)	563 (MH+)
实施例 38	(DMSO-d ₆ ; HCl 塩) : 2. 95 (3H, s), 3. 08 (1H, m), 3. 22 (1H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 44 (2H, m), 4. 92 (1H, m), 6. 12 (1H, d, J=3. 8), 6. 94 (1 H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 17 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 27 (1H, d, J=1. 9), 7. 46 (2 H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 82 (1H, br. s), 9. 06 (2H, br. s), 10. 06 (1H, s)	473 (MH+)

中間体 40	(CDCl ₃) : 2. 87 (6H, s), 4. 39 (2H, s), 5. 20 (2H, s), 6. 89 (1H, br. s), 7. 03 (1H, dd, J=8. 5, 2. 7), 7. 35-7. 46 (5H, m), 7. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 10 (1H, d, J=2. 2)	427 (MH ⁺)
実施例 39	(DMSO-d ₆) : 2. 61 (6H, m), 2. 67 (2H, d, J=6. 6), 2. 95 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 56 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 5. 28 (1H, d, J=4. 1), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 09 (2H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 33 (1H, d, J=7. 4), 7. 35-7. 40 (3H, m), 7. 44 (2H, m), 7. 55 (2H, m), 7. 60 (1H, d, J=2. 5), 7. 96 (1H, m), 8. 23 (2H, m)	592 (MH ⁺)
実施例 40	(DMSO-d ₆ :HCl塩) : 2. 67 (6H, s), 2. 99 (1H, m), 3. 12 (1H, m), 3. 12 (1H, m), 3. 35 (1H, s), 3. 39 (2H, m), 4. 84 (1H, m), 5. 98 (1H, br. s), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 02 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 15 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 34 (1H, d, J=1. 9), 7. 46 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 61 (2H, br. s), 10. 01 (1H, br. s)	502 (MH ⁺)
実施例	(DMSO-d ₆ :HCl塩) : 3. 00 (3H, s),	457

4 1	3. 08 (1H, m), 3. 26 (1H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 43 (2H, m), 5. 00 (1H, m), 6. 25 (1H, m), 7. 12-7. 20 (3H, m), 7. 30-7. 40 (2H, m), 7. 40-7. 51 (2H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 9. 05 (2H, br), 9. 87 (1H, br)	(MH+)
中間体 4 1	(CDC13): 2. 71 (1H, br. s), 2. 79 (6H, s), 3. 51 (1H, dd, J=10. 2, 8. 5), 3. 59 (1H, dd, J=10. 4, 3. 6), 4. 48 (1H, dd, J=8. 5, 3. 6), 5. 12 (2H, s), 6. 89 (1H, br. s), 6. 95 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 5, 1. 6), 7. 33-7. 45 (5H, m), 7. 52 (1H, d, J=1. 9)	4 3 0 (MH+)
中間体 4 2	(CDC13): 0. 52-0. 63 (6H, m), 0. 87-0. 94 (9H, m), 2. 77 (6H, s), 3. 28-3. 33 (2H, m), 4. 71 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 6. 83 (1H, br. s), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 5. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 37-7. 43 (5H, m), 7. 50 (1H, d, J=2. 2)	
中間体 4 3	(CDC13): 0. 50-0. 59 (6H, m), 0. 89 (9H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 71-2. 79 (1H, m), 2. 89 (1H, dd, J=11. 8, 8. 2), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 15 (2H, t, J=5. 2), 4. 80 (1H, dd,	6 9 0 (MH+)

	J=8. 2, 4. 1), 5. 09 (2H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 2), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 07 (1H, d, J=2. 2), 7. 29 (1H, dd, J=7. 4, 1. 1), 7. 34 (1H, dd, J=5. 2, 1. 6), 7. 36-7. 45 (5H, m), 7. 49-7. 54 (2H, m), 7. 80 (1H, d, J=8. 5), 7. 85 (1H, m)	
実施例 42	(CDC13): 2. 78 (6H, s), 2. 72-2. 78 (1H, m), 2. 99 (1H, dd, J=11. 8, 3. 6), 3. 11 (2H, m), 4. 17 (2H, m), 4. 68 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 5), 6. 94 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 08-7. 12 (2H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 34 (1H, m), 7. 36-7. 42 (5H, m), 7. 52 (2H, m), 7. 81 (1H, d, J=8. 5), 7. 86 (1H, m)	576 (MH+)
実施例 43	(DMSO-d6: HCl塩): 2. 67 (6H, s), 3. 06 (1H, m), 3. 19 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 88 (1H, m), 6. 11 (1H, d, J=3. 3), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 03 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 41-7. 50 (4H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 2), 8. 06 (2H, m), 8. 71 (1H, s), 8. 88 (1H, br. s), 9. 04 (1H, br. s), 10. 01 (1H, s)	486 (MH+)

中間体 44	(CDC13) : 0.50-0.59 (6H, m), 0.88 (9H, m), 2.17 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.76 (6H, s), 2.87 (1H, dd, J=11.8, 8.2), 3.02 (2H, t, J=4.9), 3.77 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=4.9), 4.80 (1H, dd, J=8.0, 3.8), 5.08 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.90 (1H, d, J=8.5), 7.01 (1H, d, J=1.9), 7.04 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 7.31 (1H, dd, J=8.2, 1.6), 7.35-7.44 (5H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 7.78 (2H, m)	745 (MH ⁺)
実施例 44	(CDC13) : 2.18 (3H, s), 2.78 (6H, s), 2.72-2.78 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J=11.8, 3.6), 3.07 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.10 (2H, m), 4.68 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.91 (1H, d, J=8.5), 7.02 (1H, d, J=1.9), 7.04 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 7.32 (1H, dd, J=8.2, 1.7), 7.35-7.41 (5H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 7.79 (2H, m)	631 (MH ⁺)
実施例 45	(DMSO-d ₆ :HCl塩) : 2.06 (3H, s), 2.67 (6H, s), 2.86-3.10 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.24 (2H, m), 4.76 (1H, m), 5.80 (1H	541 (MH ⁺)

	, br. s), 6. 85 (1H, d, J=8. 2), 6. 99 (2H, m), 7. 18 (1H, d, J=2. 1), 7. 32 (1H, d, J=2. 1), 7. 48 (1H, d, J=8. 0), 7. 70 (2H, m), 7. 88 (1H, s), 10. 01 (1H, s)	
实施例 46	(DMSO-d6) : 2. 7-2. 86 (2H, m), 2. 95-3. 11 (2H, m), 4. 07-4. 13 (2H, m), 4. 84 (1H, br. s), 5. 69 (1H, br. s), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 27 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 62 (1H, d, J=8. 0, 8. 0), 7. 84 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 0), 8. 10 (1H, m), 8. 25 (1H, br. s), 11. 09 (1H, s)	392 (MH ⁺)
实施例 47	(DMSO-d6) : 2. 68 (2H, d, J=6. 3), 2. 96 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 10 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 50 (1H, br. t), 4. 96 (2H, s), 5. 14 (1H, br. s), 6. 42 (1H, d, J=7. 7), 6. 48 (1H, d, J=7. 7), 6. 59 (1H, br. s), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 94 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, J=8. 0), 7. 27 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0)	362 (MH ⁺)

	7.41 (1H, d, J=8.0), 7.95 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=6.0), 11.08 (1H, s)	
实施例 48	(DMSO-d ₆) : 2.89 (6H, s), 2.94-3.02 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 4.10 (2H, br. t), 4.63 (1H, br. s), 5.41 (1H, br. s), 6.76 (1H, d, J=8.8), 6.95 (1H, s), 7.0-7.13 (3H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.92-8.0 (2H, m), 11.09 (1H, s)	469 (MH ⁺)
实施例 49	(DMSO-d ₆) : 2.06 (3H, s), 2.68 (2H, d, J=6.0), 2.89 (3H, s), 2.93 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.58 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.30 (1H, br. s), 6.92 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.07 (1H, d, J=8.5), 7.15 (2H, m), 7.26-7.50 (5H, m), 7.53 (2H, m), 7.67 (2H, m), 7.85 (1H, s), 9.95 (1H, s)	602 (MH ⁺)
实施例 50	(DMSO-d ₆ ; HCl 塩) : 2.06 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.5), 6.99 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6), 7.20 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.5), 7.70 (2H, m)	512 (MH ⁺)

	, 7.89 (1H, s), 8.86 (2H, br. s), 10.03 (2H, br)	
実施例 51	(DMSO-d ₆) : 2.73 (1H, dd, J=12.1, 9.6), 2.90 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=12.1, 3.6), 3.07 (2H, q, J=4.9), 3.49 (1H, s), 3.77 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=4.9), 4.67 (1H, dd, J=9.6, 3.6), 5.10 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 6.86 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 1.9), 7.32-7.50 (7H, m), 7.53 (1H, m)	560 (MH+)
実施例 52	(DMSO-d ₆ ; 2HCl塩) : 2.95 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.91 (1H, m), 6.09 (1H, br. s), 6.94 (1H, d, J=8.5), 7.05 (2H, m), 7.25 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.83 (2H, m), 8.82 (1H, s), 8.94 (1H, br. s), 9.22 (1H, br. s), 9.80 (1H, br), 10.06 (1H, s), 10.03 (2H, br. s)	470 (MH+)
中間体 45	(CDCl ₃) : 1.36 (6H, d, J=9.6), 3.29 (1H, m), 4.40 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.35-7.47 (5H, m), 7.	

	7.8 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.21 (1H, d, J=2.2)	
実施例 53	(DMSO-d ₆) : 1.16 (6H, d, J=6.9), 2.69 (2H, d, J=6.3), 2.96 (2H, t, J=5.2), 3.12 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=5.2), 4.58 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.31 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J=8.8, 1.7), 6.96 (1H, d, J=1.9), 7.02-7.15 (3H, m), 7.25-7.44 (6H, m), 7.54 (2H, m), 7.97 (2H, m), 11.10 (1H, s)	574 (MH ⁺)
実施例 54	(DMSO-d ₆ ; HCl塩) : 1.27 (6H, d, J=6.9), 2.95-3.28 (3H, m), 3.47 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.91 (1H, m), 6.11 (1H, br. s), 6.84 (1H, d, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=7.4), 7.30 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.2), 8.00 (2H, m), 8.73 (1H, s), 8.94 (1H, m), 9.18 (1H, br. s), 10.07 (1H, s), 11.23 (1H, s)	484 (MH ⁺)
中間体 46	(CDCl ₃) : 0.52-0.62 (6H, m), 0.87-0.94 (9H, m), 3.03 (3H, s), 3.3-3.34 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.54 (1H, br. s), 7.08-7.2 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J=7.6, 2.2)	
中間体	(CDCl ₃) : 0.51-0.6 (6H, m), 0.8	

47	5-0.92 (9H, m), 2.78 (1H, dd, J=11.8, 4.0), 2.87 (1H, dd, J=11.8, 8.0), 3.00 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=5.2), 4.16 (2H, t, J=5.2), 4.84 (1H, dd, J=8.0, 4.0), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.08 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=8.2), 7.59 (1H, dd, J=8.0, 2.2), 7.81 (1H, d, J=8.5), 7.86 (1H, m)	
実施例 55	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 3.05 (3H, s), 3.12 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.48 (2H, m), 4.43 (2H, m), 5.01 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=4.4), 7.08 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.29 (1H, m), 7.32-7.50 (6H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 8.07 (2H, m), 8.96 (2H, m), 9.71 (1H, s)	459 (NH+)
中間体 48	(CDCl ₃): 0.55-0.61 (6H, m), 0.85-0.92 (9H, m), 2.77 (1H, dd, J=11.8, 4.1), 2.88 (1H, dd, J=11.8, 7.8), 2.99 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=5.2), 4.16 (2H, t, J=5.2), 4.83 (1H, dd, J=7.8, 4.1), 7.04 (1H, dd, J=8.8, 2.5), 7.10 (1H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.32 (1	

	H. d, J=2. 2), 7. 35-7. 46 (2H. m), 7. 58 (1H. dd, J=7. 7, 2. 1), 7. 80 (1H. m), 8. 03 (1H. d, J=8. 8), 8. 04 (1H. m)	
実施例 56	(DMSO-d6: HCl塩): 3. 05 (3H. s), 3. 11 (1H. m), 3. 32 (1H. m), 3. 49 (2H. m), 4. 42 (2H. m), 4. 98 (1H. m), 6. 31 (1H. d, J=3. 3), 7. 17 (1H. dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 27-7. 37 (2H. m), 7. 43-7. 52 (3H. m), 7. 69 (1H. d, J=2. 5), 7. 98 (1H. m), 8. 28 (2H. m), 8. 95 (2H. br. s), 9. 71 (1H. s)	475 (MH+)
中間体 49	(CDCl3): 0. 54-0. 63 (6H. m), 0. 87-0. 95 (9H. m), 3. 02 (3H. s), 3. 28-3. 34 (2H. m), 4. 74 (1H. m), 6. 81 (1H. br. s), 7. 16 (1H. dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 40 (1H. d, J=8. 2), 7. 65 (1H. d, J=2. 2)	
中間体 50	(CDCl3): 0. 52-0. 62 (6H. m), 0. 86-0. 93 (9H. m), 2. 80 (1H. dd, J=12. 0, 4. 2), 2. 88 (1H. dd, J=12. 0, 8. 0), 2. 98 (3H. s), 3. 08 (2H. t, J=5. 2), 4. 15 (2H. t, J=5. 2), 4. 85 (1H. dd, J=8. 0, 4. 2), 6. 92 (1H. dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 08 (1H. d, J=2. 2), 7. 17 (1H. dd, J=8. 2	

	, 1. 9), 7. 28-7. 41 (3H, m), 7. 5-7. 56 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 81 (1H, d, J=8. 2), 7. 86 (1H, m)	
実施例 57	(DMSO-d6; HCl塩): 3. 06 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 3. 29 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 34 (1H, m), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 7. 34-7. 41 (2H, m), 7. 45 (1H, m), 7. 52 (1H, d, J=1. 9), 7. 57 (1H, d, J=8. 2), 7. 66 (1H, m), 8. 06 (2H, m), 9. 02 (2H, br. s)	475 (MH+)
中間体 51	(CDC13): 0. 52-0. 62 (6H, m), 0. 86-0. 92 (9H, m), 2. 79 (1H, dd, J=12. 1, 4. 1), 2. 87 (1H, dd, J=12. 1, 7. 7), 2. 97 (3H, s), 3. 05 (2H, br. t), 4. 15 (2H, br. t), 4. 84 (1H, dd, J=7. 7, 4. 1), 7. 03 (1H, d, J=8. 7, 2. 5), 7. 16 (1H, dd, J=8. 7, 2. 2), 7. 31 (1H, d, J=2. 5), 7. 35-7. 46 (3H, m), 7. 66 (1H, d, J=2. 2), 7. 80 (1H, m), 8. 02 (1H, d, J=8. 4), 8. 04 (1H, m)	
実施例 58	(DMSO-d6; HCl塩): 3. 06 (3H, s), 3. 08-3. 15 (1H, m), 3. 27-3. 35 (1H, m), 3. 44-3. 53 (2H, m), 4. 40	491 (MH+)

	-4.48 (2H, m), 5.0-5.09 (1H, m), 6.37 (1H, br. s), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 2.2), 7.31 (1H, dd, J=8.2, J=1.9), 7.46-7.57 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=1.9), 7.56 (1H, d, J=8.2), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.95-7.99 (1H, m), 8.23-8.3 (2H, m), 9.02 (1H, br. s), 9.18 (1H, br. s), 9.55 (1H, s)	
中間体 52	(CDC13): 2.60 (3H, s), 2.90 (6H, s), 6.53 (1H, br. s), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 7.7), 7.73 (1H, m), 8.14 (1H, dd, 7.7, 2.2)	
中間体 53	(CDC13): 2.90 (6H, s), 4.41 (2H, s), 6.69 (1H, br. s), 7.23 (1H, dd, J=9.9, 8.8), 7.77 (1H, ddd, J=7.0, 4.9, 2.2), 8.17 (1H, dd, 7.4, 2.2)	
実施例 59	(DMSO-d ₆ ; HCl塩): 2.71 (6H, s), 3.0-3.14 (1H, br. s), 3.22-3.34 (1H, br. s), 3.43-3.53 (2H, m), 4.33-4.46 (2H, m), 5.02 (1H, m), 6.34 (1H, br. s), 6.83 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.03 (1H, d, J=2.2), 7.12 (1H, dd, J=7.7, 7.7), 7.2-7.38 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, dd, J=7.7, 2.0)	487 (NH+)

	, 8.00 (2H, d, J=8.5), 8.94-9.10 (1H, br. s), 9.14-9.30 (1H, br. s), 9.71 (1H, s), 11.22 (1H, s)
中間体 54	(CDC13): 2.60 (3H, s), 2.89 (6H, s), 6.85 (1H, br. s), 7.48 (1H, d, J=8.2), 7.65 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 8.17 (1H, d, 1.9)
中間体 55	(CDC13): 2.90 (6H, s), 4.41 (2H, s), 6.90 (1H, br. s), 7.52 (1H, d, J=8.5), 7.68 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 8.20 (1H, d, J=1.9)
中間体 56	(CDC13): 2.79 (3H, s), 9.08 (2H, d, J=2.2), 9.25 (1H, dd, J=2.2)
中間体 57	(CDC13): 2.63 (3H, s), 4.19 (2H, br. s), 7.53 (1H, dd, J=2.2), 7.67 (1H, dd, J=2.2), 8.10 (1H, d, J=2.2)
中間体 58	(CDC13): 2.68 (3H, s), 6.34 (1H, br. s), 7.79 (1H, dd, J=2.5), 7.92 (1H, dd, J=2.2), 8.34 (1H, d, J=1.9)
中間体 59	(CDC13): 2.66 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.30-7.48 (5H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.5), 8.01 (1H, dd, J=2.5, 1.9), 8.36 (1H, dd, J=1.9)
中間体	(CDC13): 2.53 (3H, s), 3.80 (2H

60	, br. s), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=1.9), 6.89 (1H, dd, J=1.9), 6.98 (1H, dd, J=2.2), 7.30-7.48 (5H, m)	
実施例 60	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 2.73 (6H, s), 3.0-3.15 (1H, m), 3.24-3.36 (1H, m), 3.4-3.54 (2H, m), 4.35-4.46 (2H, m), 5.05 (1H, m), 6.38 (1H, br. s), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.03 (1H, d, J=2.2), 7.12 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.23-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.2), 7.61 (1H, d, J=1.9), 8.01 (2H, d, J=8.5), 8.94-9.08 (1H, br. s), 9.15-9.28 (1H, br. s), 9.46 (1H, s), 11.22 (1H, s)	503 (MH+)
中間体 61	(CDCl ₃): 2.58 (3H, s), 3.00 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.88 (1H, bs), 7.15 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.47 (7H, m)	
中間体 62	(CDCl ₃): 3.02 (3H, s), 4.40 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.95 (1H, br. s), 7.15-7.18 (1H, m), 7.31-7.50 (7H, m)	
実施例 61	(CDCl ₃): 2.74 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.96 (2H, m), 4.00 (2H, m),	546 (MH+)

	4. 68 (1H, d, J=5. 5), 4. 94 (2H, s), 6. 74 (4H, m), 6. 84 (1H, s), 7. 18 (1H, m), 7. 27-7. 39 (7H, m), 7. 85 (1H, d, J=8. 5), 7. 92 (1H, d, J=7. 4), 8. 26 (1H, br. s)	
実施例 62	(DMSO-d ₆) : 2. 98 (3H, s), 3. 23 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, t, J=4. 7), 4. 91 (1H, d, J=10. 4), 6. 19 (1H, d, J=3. 6), 6. 57 (1H, s), 6. 64 (1H, dd, J=1. 9), 6. 73 (1H, s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4), 7. 30 (1H, dd, J=7. 1), 7. 44 (1H, d, J=8. 0)	456 (MH ⁺)
中間体 63	(CDC13) : 2. 73 (3H, s), 7. 05 (1H, dd, J=8. 0), 8. 06 (1H, d, J=8. 0), 8. 20 (1H, d, J=8. 2)	
中間体 64	(CDC13) : 2. 75 (3H, s), 7. 10 (1H, d, J=9. 3), 8. 36 (1H, dd, J=9. 3, 2. 8), 8. 72 (1H, d, J=2. 8)	
中間体 65	(CDC13) : 2. 66 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 7. 30 (1H, d, J=8. 0), 7. 82 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9), 7. 93 (1H, d, J=8. 0, 1. 9)	
中間体 66	(CDC13) : 2. 62 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 92 (2H, br. s), 6. 89 (1H, dd, J=7. 1, 2. 5), 6. 97 (1H, d, J=	

	6. 9), 6. 98 (1H, d, J=2. 5)	
中間体 67	(CDC13): 2. 63 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 7. 05 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 0), 7. 38 (1H, dd, 8. 0, 1. 7), 7. 71 (1H, dd, 8. 2, 1. 7)	
中間体 68	(CDC13): 2. 61 (3H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 4. 82 (2H, s), 7. 06 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19-7. 30 (6H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
中間体 69	(CDC13): 3. 01 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 4. 49 (2H, s), 4. 83 (2H, s), 7. 11 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19-7. 31 (6H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
中間体 70	(CDC13): 2. 74 (1H, d, J=8. 8), 2. 93 (3H, s), 2. 98-3. 14 (3H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 15 (2H, m), 4. 81 (2H, m), 5. 04 (1H, d, J=8. 8), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 6. 87 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=8. 0), 7. 06 (1H, dd, J=7. 4), 7. 17-7. 40 (8H, m), 7. 50 (1H, d, J=7. 4), 7. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	
中間体	(DMSO-d6): 2. 9-3. 1 (2H, m), 3.	

71	12 (3H, s), 3.15-3.30 (2H, m), 4.34-4.44 (2H, m), 4.76 (2H, m), 5.30 (1H, d, J=9.6), 6.2-6.4 (1H, br. s), 6.78-6.98 (2H, m), 7.02-7.38 (10H, m), 7.44 (2H, d, J=8.0), 7.95 (1H, dd, J=7.7, 8.2), 8.01 (2H, d, J=8.2)	
実施例 63	(CD3OD) : 2.85 (3H, s), 2.96-3.20 (4H, m), 4.21 (2H, t, J=5.0), 4.98 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=7.7), 6.81 (1H, dd, J=8.9, 2.2), 6.99 (1H, d, J=2.2), 7.07-7.14 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=8.2), 7.91 (2H, dd, J=8.2)	456 (NH+)
中間体 72	(CDCl3) : 2.65 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.1), 8.36 (1H, dd, J=9.1, 3.0), 8.63 (1H, d, J=2.8)	
中間体 73	(CDCl3) : 2.60 (3H, s), 3.50 (2H, br. s), 3.84 (3H, s), 6.82 (2H, m), 7.08 (1H, m)	
中間体 74	(CDCl3) : 2.63 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.39 (1H, br. s), 7.01 (1H, d, J=9.1), 7.51-7.57 (2H, m)	
中間体	(CDCl3) : 2.59 (3H, s), 2.95 (3H	

75	, s), 3.88 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=9.1), 7.22-7.26 (5H, m), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 2.8), 7.71 (1H, d, J=3.0)	
中間体 76	(CDC13): 2.96 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=8.8), 7.22-7.28 (5H, m), 7.37 (1H, dd, J=9.1, 3.0), 7.77 (1H, d, J=2.8)	
中間体 77	(CDC13): 2.6-3.0 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.04-3.08 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=5.8), 4.79 (2H, d, J=9.9), 4.99 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.80-6.86 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 7.18-7.42 (8H, m), 7.88-8.00 (3H, m), 8.07 (1H, m)	
中間体 78	(CD3OD): 3.01 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.54 (2H, m), 4.38 (2H, t, J=5.0), 4.78-4.82 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.72-6.95 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=1.9), 7.08-7.48 (1H, m), 7.95 (2H, d, J=7.1)	
実施例 64	(CD3OD): 2.88 (3H, s), 3.19 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.22 (2H, m), 5.24 (1H, m), 6.72-7.48 (9H, m), 7.85-7.95 (2H, m)	456 (MH ⁺)

中間体 79	(CDC13) : 2. 61 (3H, s), 5. 45 (2H, s), 7. 22 (1H, d, J=8. 8), 7. 34-7. 55 (5H, m), 8. 26 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 55 (1H, d, J=2. 5)	
中間体 79'	(CDC13) : 2. 57 (3H, d, J=5. 2), 2. 61 (3H, s), 4. 70 (1H, q, J=5. 5), 5. 32 (2H, s), 7. 17 (1H, d, J=8. 8), 7. 24-7. 51 (5H, m), 8. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 50 (1H, d, J=2. 2)	
中間体 80	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 74 (1H, s), 5. 34 (2H, s), 7. 20 (1H, d, J=8. 8), 7. 36-7. 51 (5H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 52 (1H, d, J=2. 2)	
実施例 65	(DMSO-d6) : 2. 42 (3H, d, J=5. 0), 2. 71 (2H, d, J=6. 0), 2. 95 (2H, t, J=5. 2), 4. 08 (2H, t, J=5. 5), 4. 64 (1H, m), 5. 33 (2H, s), 5. 42 (1H, d, J=4. 1), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93-7. 00 (2H, m), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 4), 7. 15 (1H, d, J=8. 5), 7. 24-7. 54 (8H, m), 7. 76 (1H, d, J=2. 2), 7. 92-8. 00 (2H, m), 11. 08 (1H, s)	546 (MH ⁺)
実施例 66	(DMSO-d6; HCl塩) : 2. 41 (3H, d, J=5. 0), 3. 03-3. 35 (2H, m), 3. 47	456 (MH ⁺)

	(2H, m), 4.39 (2H, m), 5.00 (1H, d, J=10.4), 6.21 (1H, br. s), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.88 (1H, d, J=5.2), 7.03 (1H, d, J=2.2), 7.08 (1H, d, J=8.2), 7.13 (1H, d, J=8.0), 7.30 (1H, ddd, J=8.2, 1.1), 7.44 (1H, d, J=8.0), 7.47 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 7.71 (1H, d, J=2.2), 8.01 (2H, d, J=8.5), 8.90-9.05 (1H, br. s), 9.10-9.25 (1H, br. s), 10.89 (1H, s), 11.21 (1H, s)	
中間体 82	(CDC13): 2.58 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.8), 7.30-7.52 (5H, m), 8.08 (1H, dd, J=8.8, 2.5), 8.44 (1H, d, J=2.2)	
中間体 83	(CDC13): 3.94 (3H, s), 4.42 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.8), 7.34-7.50 (5H, m), 8.11 (1H, dd, J=8.8, 2.5), 8.47 (1H, d, J=2.2)	
中間体 84	(CDC13): 2.77 (1H, d, J=12.3), 2.99 (1H, d, J=12.3), 3.08 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=5.1), 4.72 (1H, d, J=8.7), 5.14 (2H, s), 6.83 (2H, m), 6.95 (1H,	511 (MH ⁺)

	d, J=8.5), 7.20 (1H, m), 7.30-7.48 (8H, m), 7.84 (1H, d, J=2.2), 7.91 (1H, d, J=9.3), 7.96 (1H, d, J=7.7), 8.12 (1H, br.s)	
中間体 85	(CDC13): 2.81 (1H, d, J=11.8), 2.99 (1H, d, J=12.1), 3.10 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=5.0), 4.71 (1H, m), 4.75 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.5), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.2), 7.20-7.42 (9H, m), 7.93 (1H, d, J=8.8), 7.97 (1H, d, J=7.7), 8.20 (1H, br.s)	411 (MH+)
実施例 67	(DMSO-d6; HCl塩): 3.71 (1H, br.s), 3.19 (1H, br.s), 3.48 (2H, br.s), 4.38 (2H, m), 4.49 (2H, s), 4.90 (1H, d, J=10.2), 5.04 (1H, br.s), 6.03 (1H, d, J=3.3), 6.78 (1H, d, J=8.2), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.02 (1H, d, J=2.2), 7.07 (1H, d, J=7.4), 7.12 (1H, dd, J=7.4, 7.4), 7.30 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.36 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=7.7), 8.01 (2H, d, J=8.5)	393 (MH+)
中間体 86	(CDC13): 2.73 (1H, br.s), 3.03 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J=10.44,	

	8. 8), 3. 66 (1, dd, J=10. 44, 3. 3), 4. 94 (1H, dd, J=8. 6, 3. 6), 6. 57 (1H, br. s), 7. 17-7. 24 (2H, m), 7. 26 (1H, m), 7. 38 (1H, m)	
中間体 87	(CDCl ₃) : 0. 47-0. 68 (6H, m), 0. 91 (9H, t, J=7. 7), 3. 01 (3H, s), 3. 33 (2H, d, J=5. 8), 4. 75 (1H, t, J=5. 8), 6. 49 (1H, br. s), 7. 13-7. 19 (2H, m), 7. 22 (1H, m), 7. 33 (1H, t, J=7. 7)	
中間体 88	(CDCl ₃) : 1. 58-1. 73 (2H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 20-2. 32 (2H, m), 2. 35-2. 55 (4H, m), 4. 25 (1H, m), 5. 48 (1H, br. s)	
中間体 89	(DMSO-d ₆) : 1. 75 (1H, m), 1. 82 (3H, s), 1. 94 (1H, m), 2. 42 (1H, dd, J=14. 6, 8. 5), 3. 73 (3H, s), 4. 01 (1H, m), 6. 57 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 75 (1H, d, J=2. 2), 7. 18 (1H, d, J=8. 5), 7. 93 (1H, d, J=8. 0), 10. 50 (1H, s)	
中間体 90	(DMSO-d ₆) : 2. 05 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 7. 30-7. 40 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8), 8. 21 (1H, d, J=1. 9), 9. 85 (1H, s), 11. 00 (1H, s)	

中間体 91	(DMSO-d6) : 2.05 (3H, s), 6.60 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 6.77 (1H, d, J=1.6), 7.26 (1H, d, J=8.5), 7.34 (1H, dd, J=8.5, 1.6), 7.74 (1H, d, J=8.5), 8.15 (1H, s), 9.38 (1H, s), 9.82 (1H, s), 10.83 (1H, s)	
中間体 92	(DMSO-d6) : 2.06 (3H, s), 3.43 (2H, m), 4.07 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 6.94 (1H, s), 7.25-7.50 (7H, m), 7.54 (1H, t, J=5.5), 7.86 (1H, d, J=8.5), 8.22 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.02 (1H, s)	
中間体 93	(DMSO-d6) : 1.8-2.1 (2H, br. s), 2.05 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=5.8), 4.00 (2H, t, J=5.8), 6.74 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.93 (1H, d, J=2.2), 7.30-7.40 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.8), 8.21 (1H, d, J=1.9), 9.85 (1H, s), 11.00 (1H, s)	
実施例 68	(DMSO-d6; HCl塩) : 2.06 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.48 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.97 (1H, m), 6.26 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.15 (497 (M ⁺)

	2H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8), 8.27 (1H, s), 8.91 (2H, m), 9.86 (1H, s), 9.89 (1H, s), 11.09 (1H, s)	
中間体 95	(CDC13): 0.49-0.58 (6H, m), 0.88 (9H, m), 2.75 (6H, s), 2.72-2.79 (1H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 3.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.80 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 5.07 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.05 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.07 (1H, d, J=2.2), 7.29 (1H, dd, J=7.4, 1.1), 7.34 (1H, dd, J=5.2, 1.6), 7.36-7.45 (5H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.5), 7.85 (1H, m)	689 (MH+)
中間体 102	(CDC13): 0.51-0.60 (6H, m), 0.88 (9H, m), 2.78 (1H, dd, J=11.8, 4.1), 2.89 (1H, dd, J=11.8, 7.7), 2.99 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=4.9), 4.15 (2H, t, J=4.9), 4.83 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.05-7.28 (3H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.	

	0. 1. 9), 7. 90-8. 00 (2H, m), 8. 12 (1H, br. s)	
中間体 108	(CDC13): 0. 52-0. 61 (6H, m), 0. 89 (9H, m), 2. 79 (1H, dd, J=12. 1, 4. 4), 2. 89 (1H, dd, J=12. 1, 7. 7), 2. 96 (3H, s), 3. 04 (2H, m), 4. 15 (2H, m), 4. 84 (1H, m), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 92 (1H, d, J=1. 9), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 7. 21 (1H, dd, J=8. 2, 1. 4), 7. 30-7. 42 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 90-7. 99 (2H, m), 8. 14 (1H, br. s)	
中間体 112	(CDC13): 2. 49 (3H, d, J=5. 2), 3. 28 (1H, d, J=3. 0), 3. 47 (1H, dd, J=10. 7, 8. 0), 3. 56 (1H, dd, J=10. 7, 4. 1), 4. 83 (1H, q, J=5. 5), 4. 88 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 8), 7. 30-7. 48 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 88 (1H, d, J=2. 2)	
中間体 113	(CDC13): 0. 47-0. 66 (6H, m), 0. 85-0. 95 (9H, m), 2. 52 (3H, d, J=5. 5), 3. 28-3. 35 (2H, m), 4. 66 (1H, m), 4. 77 (1H, m), 5. 23 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 5), 7. 34-7. 52 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 5,	

	2. 5), 7. 91 (1H, d, J=2. 2)	
中間体 114	(CDC13): 0. 46-0. 56 (6H, m), 0. 87 (9H, m), 2. 50 (3H, d, J=5. 5), 2. 80 (1H, dd, J=11. 8, 4. 4), 2. 91 (1H, dd, J=11. 8, 7. 4), 4. 07 (2H, m), 4. 69 (1H, q, J=5. 5), 4. 86 (1H, dd, J=7. 4, 4. 4), 5. 15 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=1. 9), 6. 82 (1H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30-7. 48 (7H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 89-8. 00 (2H, m), 8. 19 (1H, s)	
中間体 116	(CDC13): 2. 34 (3H, s), 2. 64 (3H, s), 8. 21 (1H, dd, J=9. 1, 2. 2), 8. 81 (1H, d, J=2. 2), 8. 95 (1H, d, J=9. 1)	
中間体 117	(CDC13): 2. 25 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 7. 44 (2H, m), 7. 50 (1H, m)	
中間体 118	(CDC13): 2. 26 (3H, s), 2. 60 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 6. 79 (1H, s), 7. 90 (2H, m), 8. 24 (1H, dd, J=8. 1, 2. 5), 8. 55 (1H, br. s)	
中間体 119	(CDC13): 2. 27 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 73 (1H, br. s), 7. 87-8. 09 (2H, m), 8. 31 (1H, dd, J=8. 8), 8. 58 (1H, d, J=10.	

	2)	
中間体 120	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 2.10 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15 (2H, d, J=8.2), , 3.48 (2H, m), 4.39 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6.26 (1H, m), 6.84 (1 H, d, J=8.5), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=7.1, 6.9), 7.24-7.3 3 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.5), 7 .56 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=6.9) , 8.8-9.1 (2H, m), 9.62 (1H, m), 11.18 (1H, s)	497 (MH ⁺)
実施例 82	(DMSO-d ₆ :2HCl): 3.02 (3H, s), 3.2-3.5 (4H, m), 4.26 (2H, m), 4 .84 (1H, d, J=9.3), 6.8-7.5 (8H , m), 7.64 (1H, s), 7.87 (1H, d, J =7.7), 8.01 (1H, d, J=8.2), 9.0 -9.6 (3H, br. s), 11.3 (1H, s)	455 (MH ⁺)
中間体 121	(CDCl ₃): 2.61 (3H, s), 2.62 (3H , s), 4.18 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.15 (3H, m), 7.35-7.44 (3H, m) , 7.47 (2H, d, J=8.0), 8.16 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 8.57 (1H, d, J= 2.2)	
中間体 122	(CDCl ₃): 2.62 (3H, s), 4.19 (2H , s), 4.43 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.52), 7.24-7.50 (8H, m), 8.	

	20 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.59 (1H, d, J=2.2)	
中間体 123	(CDCl ₃): 2.59 (3H, s), 2.72-2.82 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.10 (2H, m), 4.13-4.20 (4H, m), 4.72-4.77 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.13-7.49 (13H, m), 7.57 (1H, d, J=8.2), 7.93 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.7), 8.01 (1H, d, J=1.7)	636 (MH+)
実施例 83	(DMSO-d ₆ ; HCl): 2.64 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.39 (2H, m), 5.00 (1H, m), 6.23 (1H, br. s), 6.83 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 7.02 (1H, d, J=1.9), 7.08-7.15 (3H, m), 7.26-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5), 7.51 (1H, dd, J=8.8, 1.9), 7.80 (1H, d, J=1.9), 7.99 (1H, d, J=8.8), 8.80-9.10 (2H, br), 10.96 (1H, s), 11.18 (1H, s)	546 (MH+)
中間体 124	(CDCl ₃): 1.39 (3H, t, J=7.1), 1.66 (3H, s), 3.76 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=7.1), 7.56 (2H, d, J=8.5), 8.03 (2H, d, J=	

	8. 5)	
中間体 125	(CDC13) : 2. 61 (3H, s), 4. 79 (2H, s), 7. 46 (2H, d, J=8. 0), 7. 96 (2H, d, J=8. 2)	
中間体 126	(CDC13) : 2. 14 (3H, s), 2. 61 (3H, s), 5. 17 (2H, s), 7. 45 (2H, d, J=8. 5), 7. 96 (2H, d, J=8. 5)	
中間体 127	(CDC13) : 2. 20 (3H, s), 2. 68 (3H, s), 5. 57 (2H, s), 7. 73 (1H, d, J=8. 2), 8. 22 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 8. 65 (1H, d, J=1. 6)	
中間体 128	(CDC13) : 2. 10 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 4. 18 (2H, br. s), 5. 12 (2H, s), 7. 27-7. 31 (3H, m)	
中間体 129	(CDC13) : 2. 11 (3H, s), 2. 62 (3H, s), 3. 12 (3H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 52 (1H, d, J=8. 0), 7. 74 (1H, br. s), 7. 79 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6), 8. 08 (1H, d, J=1. 6)	
中間体 130	(CDC13) : 2. 12 (3H, s), 3. 14 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 55 (1H, d, J=8. 0), 7. 80 (1H, br. s), 7. 83 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 8. 12 (1H, d, J=1. 7)	
中間体 131	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 92-3. 00 (2H, m), 3. 28-3. 32 (2H, m), 4. 08-4. 13 (2H, m)	500 (MH ⁺)

) , 4. 67 (1H, br. s) , 5. 15 (2H, s) , 5. 44 (1H, m) , 6. 76 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9) , 6. 96 (1H, d, J=1. 9) , 7. 07-7. 13 (1H, m) , 7. 24-7. 44 (4 H, m) , 7. 93-8. 00 (3H, m)	
実施例 84	(DMSO-d6: HCl塩) : 3. 02 (3H, s) , 3. 25-3. 35 (2H, m) , 3. 43-3. 53 (2H, m) , 4. 36-4. 43 (2H, m) , 4. 62 (2H, s) , 5. 03 (1H, d, J=9. 1) , 6. 26 (1H, bs) , 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2) , 7. 03 (1H, d, J=1. 9) , 7. 12 (1H, dd, J=7. 1) , 7. 24-7. 35 (2H, m) , 7. 38 (1H, s) , 7. 44 (1H, d, J=8. 0) , 7. 47 (1H, d, J=8. 0) , 8. 01 (1H, d, J=8. 2) , 9. 06 (1H, s) , 8. 90-9. 25 (2H, br) , 11. 21 (1 H, s)	470 (MH+)
中間体 132	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s) , 3. 06 (3H, s) , 7. 66 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2) , 7. 71 (1H, d, J=8. 5) , 8. 20 (1H, d, J=2. 2)	
中間体 133	(CDCl3) : 3. 09 (3H, s) , 4. 42 (2H, s) , 7. 68 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8) , 7. 75 (1H, d, J=8. 4) , 8. 21 (1H, d, J=1. 8)	
実施例 85	(DMSO-d6: HCl塩) : 3. 07 (3H, s) , 2. 98-3. 16 (2H, m) , 3. 43-3. 55 (2H, m) , 4. 35-4. 44 (2H, m) , 5. 0-	520 (M+2)+

	5.08 (1H, m), 6.38 (1H, br. s), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.03 (1H, d, J=2.2), 7.12 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 1.9), 7.30 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.44 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=1.9), 7.72 (1H, d, J=8.0), 8.00 (2H, d, J=8.5), 8.95-9.08 (1H, m), 9.10-9.25 (1H, m), 9.47 (1H, s), 11.20 (1H, s)	
中間体 134	(CDC13): 2.64 (3H, s), 7.80 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 8.19 (1H, d, J=8.2), 8.36 (1H, d, J=2.2)	
中間体 135	(CDC13): 2.54 (3H, s), 4.25 (2H, br. s), 7.01 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.29 (1H, d, J=1.9), 7.74 (1H, d, J=8.2)	
中間体 136	(CDC13): 2.60 (3H, s), 3.06 (3H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.96 (1H, d, J=8.2), 8.16 (1H, d, J=1.9)	
中間体 137	(CDC13): 3.09 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.76 (1H, br. s), 7.53 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 8.00 (1H, d, J=8.2), 8.18 (1H, d, J=2.2)	
実施例 86	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 3.08 (3H, s), 3.0-3.1 (2H, m), 3.45-3.54 (2H	566 (MH ⁺)

	、m), 4. 38-4. 47 (2H, m), 4. 98-5. 08 (1H, m), 6. 37 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 06-7. 16 (2H, m), 7. 30 (1H, dd, J=8. 2, 8. 2), 7. 44 (1H, d, J=8. 2), 7. 46 (1H, d, J=2. 2), 7. 94 (1H, d, J=8. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 94-9. 06 (1H, br), 9. 10-9. 24 (1H, br), 9. 36 (1H, s), 11. 21 (1H, s)	
中間体 138	(CDC13): 2. 55 (3H, s), 2. 70 (3H, s), 4. 31 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 6. 95 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 5), 7. 15-7. 21 (2H, m), 7. 23-7. 31 (2H, m), 7. 33-7. 44 (6H, m), 7. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 14 (1H, d, J=2. 8)	
中間体 139	(CDC13): 2. 72 (3H, s), 4. 33 (2H, s), 4. 37 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 6. 98 (1H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 5), 7. 16-7. 22 (2H, m), 7. 25-7. 32 (2H, m), 7. 34-7. 43 (6H, m), 7. 77 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 8. 14 (1H, d, J=2. 2)	
中間体 140	(DMSO-d6): 2. 51 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 2. 94 (2H, m), 4. 07 (2H, m), 4. 11 (2H, s), 4. 60 (1H, m), 5.	651 (MH+)

	15 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=10.7), 6.94 (1H, m), 7.03-7.58 (16H, m), 7.91-8.00 (3H, m), 11.08 (1H, s)	
実施例 87	(DMSO-d ₆ ; HCl) : 2.57 (3H, s), 3.00-3.30 (2H, m), 3.47 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.92 (1H, d, J=9.6), 6.14 (1H, br. s), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.91 (1H, d, J=8.2), 7.02-7.12 (3H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.25-7.35 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=2.2), 7.43 (1H, d, J=8.0), 7.97-8.02 (2H, m)	561 (MH ⁺)
中間体 141	(CDCl ₃) : 1.09 (6H, t, J=7.1), 2.55 (3H, s), 3.30 (4H, q, J=7.1), 5.17 (2H, s), 6.91 (1H, bs), 6.99 (1H, d, J=8.5), 7.36-7.44 (5H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.02 (1H, d, J=2.2)	
中間体 142	(CDCl ₃) : 1.10 (6H, t, J=7.4), 3.31 (4H, q, J=7.4), 4.39 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.94 (1H, bs), 7.02 (1H, d, J=8.8), 7.36-7.44 (5H, m), 7.72 (1H, dd, J=8.8), 8.03 (1H, d, J=2.2)	
中間体	(DMSO-d ₆) : 0.88 (6H, t, J=7.1)	603

143	, 2.68 (2H, d, J=5.8), 2.95 (2H, m), 3.07 (4H, q, J=7.1), 4.09 (2H, m), 4.58 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=6.6), 6.92-7.14 (4H, m), 7.24-7.44 (7H, m), 7.54 (2H, d, J=6.9), 7.90-8.02 (2H, m)	(MH+)
実施例 88	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 0.95 (6H, t, J=7.1), 3.13 (4H, q, J=7.1), 2.95-3.25 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.88 (1H, d, J=10.2), 6.11 (1H, br. s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.95-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.0, 0.8), 7.27-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.0), 8.01 (2H, d, J=8.5), 8.54 (1H, s), 8.6-9.1 (2H, br), 9.85 (1H, s), 11.19 (1H, s)	513 (MH+)
中間体 144	(CDCl ₃): 2.75 (6H, s), 4.41 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8), 7.35-7.45 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 8.54 (1H, d, J=2.2)	
中間体 145	(CDCl ₃): 0.52-0.62 (6H, m), 0.85-0.94 (9H, m), 2.71 (6H, s), 3.26-3.35 (2H, m), 4.76 (1H, t, J=6.2), 5.19 (2H, s), 7.05 (1H, d	

	, J=8.5), 7.32-7.44 (3H, m), 7.46-7.55 (3H, m), 7.90 (1H, d, J=2.2)	
中間体 146	(CDC13): 0.48-0.58 (6H, m), 0.87 (9H, t, J=7.8), 2.71 (6H, s), 2.74-2.82 (1H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 3.04 (2H, m), 4.13 (2H, m), 4.8-4.86 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.88 (1H, d, J=2.2), 7.01 (1H, d, J=8.5), 7.20 (1H, m), 7.29-7.42 (6H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.91 (1H, d, J=8.5), 7.96-7.98 (2H, m), 8.20 (1H, br. s)	
中間体 147	(DMSO-d6): 2.62 (2H, m), 2.71-2.75 (2H, m), 2.95 (2H, m), 4.08 (2H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.46 (1H, br. s), 6.75 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.95 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, dd, J=7.7, 7.7), 7.24-7.44 (6H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.78 (1H, d, J=2.2), 7.95 (1H, d, J=8.5), 7.98 (1H, d, J=8.2), 11.10 (1H, s)	560 (MH+)
実施例 89	(DMSO-d6; HCl塩): 2.71 (6H, s), 2.76-2.82 (2H, m), 3.02 (2H, m)	470 (MH+)

	. 4. 13 (2H, m), 4. 64-4. 70 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=6. 5, 2. 2), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 28 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 38-7. 45 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=2. 2), 7. 96 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 0), 8. 28 (1H, br. s), 11. 15 (1H, s)	
中間体 148	(CDC13): 2. 70 (1H, d, J=8. 5), 2. 81 (1H, d, J=8. 5), 2. 90 (3H, s), 3. 04 (2H, m), 3. 25 (3H, s), 4. 12 (2H, t, J=4. 7), 4. 32 (1H, dd, J=8. 5, 4. 7), 5. 07 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, s), 6. 96 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 5, 1. 7), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 1. 4), 7. 29-7. 45 (7H, m), 7. 51 (1H, d, J=1. 9), 7. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 29 (1H, m)	560 (MH+)
実施例 90	(DMSO-d6: HCl塩): 2. 96 (3H, s), 3. 19 (3H, s), 3. 23 (2H, d, J=6. 6), 3. 46 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 54 (1H, t, J=6. 6), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 96 (1H, d, J=8. 5), 7. 01-7. 08 (2H, m), 7. 12 (1H,	470 (MH+)

	dd, J=7.4, 7.4), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8.0), 8.01 (2H, d, J=8.2), 8.85 (1H, s), 8.96 (1H, br, s), 10.15 (1H, s), 11.19 (1H, s)	
実施例 91	(DMSO-d ₆ :HCl塩): 2.96 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.18 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.40 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.48 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0), 7.05 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.22 (1H, d, J=2.2), 7.46 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=2.2), 7.98 (1H, m), 8.27 (2H, m), 8.82 (1H, br, s), 10.12 (1H, br, s)	487 (MH ⁺)
実施例 92	(DMSO-d ₆ :2HCl塩): 2.94 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.46 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.51 (1H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 7.03 (2H, dd, J=6.3, 2.2), 7.12 (2H, dd, J=7.4, 7.4), 7.27-7.33 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8.0), 8.01 (2H, d, J=8.5), 8.8-9.2 (3H, br), 11.20 (1H, s)	469 (MH ⁺)

第2表

化合物	*内活性 (%)	ED ₅₀ (nM)
イソプロテレノール BRL37344	100 29	140 104

CL 3 1 6, 2 4 3	9	1 7 0 0
实施例 1	8 0	3 4 0
实施例 2	1 2 0	0. 1 8
实施例 4	8 0	0. 5 2
实施例 5	1 1 4	6 6
实施例 6	1 1 9	3 3
实施例 7	9 5	1 8
实施例 8	4 7	7 2 0
实施例 9	8 5	7 5 0
实施例 1 0	4 7	1 5 0
实施例 1 1	9 5	2 6
实施例 1 2	1 1 3	0. 1 4
实施例 1 3	1 1 0	2. 7
实施例 1 4	9 7	2. 8
实施例 1 5	8 8	1 1 0
实施例 1 6	9 9	3 0
实施例 1 7	5 3	9 1 0
实施例 1 8	9 0	3 2
实施例 2 5	9 5	2. 1
实施例 2 8	9 7	1 0 0 0
实施例 2 9	1 2 0	2 5 0
实施例 3 0	1 1 0	1 7 0 0
实施例 3 1	1 0 0	2 2 0 0
实施例 3 2	9 8	1 6 0 0
实施例 3 4	3 7	4 6 0 0
实施例 3 5	9 0	5 2 0
实施例 3 8	7 6	0. 0 0 6

实施例 4 0	9 7	2 0 0
实施例 4 1	6 3	6 0 0
实施例 4 3	1 0 4	8 5
实施例 4 5	8 9	1 7
实施例 4 7	8 6	2 0 0 0
实施例 4 8	7 3	2 2 0
实施例 5 0	8 5	0. 9 4
实施例 5 2	7 8	2. 6
实施例 5 4	1 0 9	8. 4
实施例 5 5	7 6	2 3 0
实施例 5 6	9 7	6 3 0
实施例 5 7	6 8	2 3 0
实施例 5 8	9 1	5 5 0
实施例 6 2	1 0 6	2 1 0
实施例 6 6	1 0 6	7 2
实施例 6 7	1 0 9	2 8
实施例 6 8	9 2	3 8
实施例 6 9	9 4	0. 0 1 6
实施例 7 0	7 6	3 0 0
实施例 7 1	9 7	1 8 0
实施例 7 2	8 0	0. 0 0 0 0 3
实施例 7 3	1 0 2	0. 0 3 8
实施例 7 4	1 1 4	0. 7 4
实施例 7 5	1 0 5	8 8
实施例 7 6	1 3 1	5 2 0
实施例 7 7	1 0 0	2 1
实施例 7 8	1 1 0	5 1

実施例 7 9	1 0 7	1. 2
実施例 8 0	1 1 0	5 7
実施例 8 1	9 8	6. 2
実施例 8 2	1 3 0	2 8 0 0
実施例 8 3	7 9	7 4 0
実施例 8 4	7 1	5 8
実施例 8 5	7 0	5 6
実施例 8 7	1 3 8	8 4
実施例 8 8	8 6	3 9 0
実施例 8 9	7 3	3 5 0
実施例 9 0	1 0 2	1 9 0
実施例 9 2	8 1	2 8 0
* イソプロテレノールに対する相対値		

第 3 表

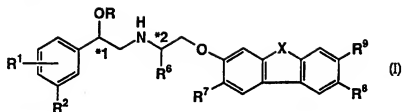
化合物	*内活性 (%)	ED ₅₀ (nM)
イソプロテレノール	1 0 0	1. 7
実施例 2	8 2	5 6
実施例 4	8 8	0. 7
実施例 7	9 0	1 2 0 0
実施例 9	1 0 6	2 5 0
実施例 2 5	7 0	5 1 0
実施例 3 1	1 0 3	7 7 0 0
実施例 3 2	9 4	2 9 0
実施例 3 8	1 0 3	2. 6
実施例 4 0	9 2	1 3

実施例 4 1	1 0 9	2 4 0
実施例 4 3	7 7	4
実施例 5 0	1 1 2	0. 1 9
実施例 5 2	1 0 0	0. 3 8
実施例 5 4	1 1 8	2 5
実施例 6 7	9 4	5 4
実施例 6 9	1 0 7	0. 6 5
実施例 7 1	8 8	1 1 0
実施例 7 2	9 6	0. 5 4
実施例 9 2	1 2 6	1 9 0 0

*イソプロテレノールに対する相対値

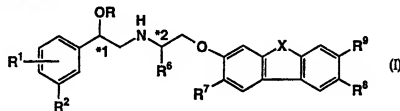
請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



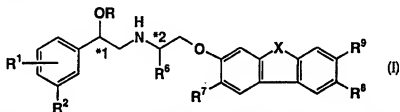
[式中、Rは水素原子またはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R^{4'}またはニトロ基を示す。但し、R³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R^{4'}を示す。また、R⁴およびR^{4'}は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R⁷は水素原子で、R⁷あるいはR⁸のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷およびR⁸はいずれも水素原子で、R⁹は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1は、不斉炭素原子を示し、*2は、R⁶が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

2. 一般式 (I)



[式中、Rは水素原子を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R^{4'}またはニトロ基を示す。但し、R³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R^{4'}を示す。また、R⁴およびR^{4'}は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R⁷は水素原子で、R⁷あるいはR⁸のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷およびR⁸はいずれも水素原子で、R⁸は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1は、不斉炭素原子を示し、*2は、R⁶が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

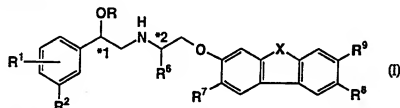
3. 一般式(1)



[式中、Rは水素原子を示し、R¹は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R^{4'}またはニトロ基を示す。但し、R³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を、R⁴およびR^{4'}はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示し、

R¹ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R² は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R³ は水素原子で、R⁷ あるいはR⁸ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷ およびR⁸ はいずれも水素原子で、R⁸ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1 は、不斉炭素原子を示し、*2 は、R⁴ が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

4. 一般式 (I)



[式中、R は水素原子を示し、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R² は、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴、R⁴またはニトロ基を示す。但し、R³ は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶を示し、R⁵ は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴、R⁴を示す。また、R⁴ およびR⁴ は同一もしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁶ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R⁷ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R³ は水素原子で、R⁷ あるいはR⁸ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷ およびR⁸ はいずれも水素原子で、R⁸ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基

を示す。*1 は、不斉炭素原子を示し、*2 は、 R^6 が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

5. 一般式 (I) において、 R および R^1 はともに水素原子を示し、 R^2 はヒドロキシメチル基、 NHR^3 または $SO_2 NR^4 R^4$ を示し、 R^3 は水素原子、メチル基、 $SO_2 R^5$ 、ホルミル基または $CONHR^6$ を、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^4 R^4$ を示し、 R^4 および R^4 は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基である請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

6. 一般式 (I) において、 R は水素原子を示し、 R^1 はハロゲン原子または水酸基を示し、 R^2 は $NHSO_2 R^5$ または $SO_2 NR^4 R^4$ であり、 R^5 は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^4 R^4$ を示し、 R^4 および R^4 は同一かしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基である請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

7. 化合物が、 $(R) - N - [5 - [2 - [2 - (9H\text{-カルバゾール} - 2\text{-イルオキシ}) \text{エチルアミノ}] - 1\text{-ヒドロキシエチル}] - 2\text{-ヒドロキシフェニル}]$ メタンスルホンアミド; $(S) - N - [5 - [2 - [2 - (9H\text{-カルバゾール} - 2\text{-イルオキシ}) \text{エチルアミノ}] - 1\text{-ヒドロキシエチル}] - 2\text{-ヒドロキシフェニル}]$ メタンスルホンアミド; $N - [5 - [2 - [2 - (9H\text{-カルバゾール} - 2\text{-イルオキシ}) \text{エチルアミノ}] - 1\text{-ヒドロキシエチル}] - 2\text{-ヒドロキシフェニル}]$ メタンスルホンアミド; $N - [5 - [2 - [2 - (3\text{-ヒドロキシ} - 9H\text{-カルバゾール} - 2\text{-イルオキシ}) \text{エチルアミノ}] - 1\text{-ヒドロキシエチル}] - 2\text{-ヒドロキシフェニル}]$ メタンスルホンアミド; $N - [5 - [2 - [2 - (3\text{-アミノ} - 9H\text{-カルバゾール} - 2\text{-イルオキシ}) \text{エチルアミノ}]$

] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド
 ; N- [5- [2- [2- (6-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ
) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタン
 スルホンアミド; N- [5- [2- [2- (6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ
 フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N- [3- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェ
 ニル] メタンスルホンアミド; (S) - N- [3- [2- [2- (9H-カルバ
 ゴール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル]
 メタンスルホンアミド; N- [3- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イ
 ルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホン
 アミド; N-メチル-3- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ
) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] ベンゼンスルホンアミド; N-メチ
 ル- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ
] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド; (R
) - N- [5- [2- [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ
] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド
 ; (S) - N- [5- [2- [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル
 アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホン
 アミド; N- [5- [2- [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルア
 ミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンア
 ミド; N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル
 アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2- (ベンジルオキシ) フェニル] メタン
 スルホンアミド; N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ
) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンス
 ルホンアミド; N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ
) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] メタンスル

ホンアミド; N- [3- [2- [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチ
 ルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルア
 ミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンア
 ミド; N- [5- [2- [2- (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチ
 ルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホ
 ンアミド; N- [3- [2- [2- (7-アセチルアミノフルオレン-2-イル
 オキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンア
 ミド; N- [3- [2- [2- (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチ
 ルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-
 ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] ホルムアミド; N- [3- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒド
 ロキシエチル] フェニル] ホルムアミド; N- [3- [2- [1- (9H-カル
 バゾール-2-イルオキシ) プロパン-2R-イル] アミノ] -1-ヒドロキシ
 エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; 2- [N- [2- (9H-カルバ
 ザール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1- (4-ヒドロキシ-3-ニト
 ロフェニル) エタノール; 2- [N- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオ
 キシ) エチル] アミノ] -1- (3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル) エタノ
 ール; N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル
 アミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2- (ベンジルオキシ) フェニル] ウレア
 ; N- [5- [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミ
 ノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] ウレア; N- [5-
 [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒ
 ドロキシエチル] -2- (ベンジルオキシ) フェニル] ホルムアミド; N- [5-
 [2- [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-
 ヒドロキシエチル] -2- (ベンジルオキシ) フェニル] -N, N-ジメチル

スルファミド; N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド; 2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - [3 - (メチルアミノ) - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エタノールおよび 2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - [3 - (メチルアミノ) - 4-ヒドロキシフェニル] エタノール

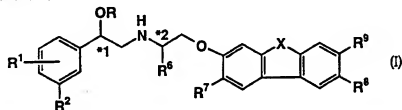
N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - 2-プロパンスルホンアミド; 2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - (3-ニトロフェニル) エタノール; N' - [3 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] -N、N-ジメチルスルファミド; 2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - (3-アミノフェニル) エタノール; 2 - [N - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4-ヒドロキシフェニル] エタノール; N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [3 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [3 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 4-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド; (S) - N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド; N - [3 -

[2-[2-(6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド; N, N-ジメチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヨードフェニル]メタンスルホンアミド; N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]-N, N-ジメチルスルファミド; N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]-N, N-ジメチルスルファミド; (R)-N-メチル-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メ

タンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド; (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド; (S) - N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド; N - [3 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメ

チルスルファミド; N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-アミノフェニル] - N-ベンジル-N-メチルスルファミド; N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシメチルフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N-ベンジル-N-メチルスルファミド; N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジエチルスルファミドからなる群より選ばれた化合物である請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

8. 一般式 (I)



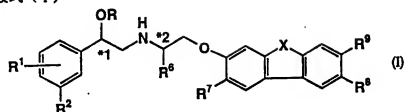
[式中、Rは水素原子を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、R²は、水素原子を示し、R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R⁹は水素原子で、R⁷あるいはR⁸のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷およびR⁸はいずれ

も水素原子で、R¹ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1 は不斉炭素原子を示し、*2 は、R² が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

9. 化合物が、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノール; 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-フロロフェニル)エタノール; 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール; (R, R)-2-[N-[1-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; (R)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; (S)-[2-[N-2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(3-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(3-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(3-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(6-アミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(6-アセチルアミノ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[1-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-フェニルエタノールおよび2-[N-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノールからなる群より選ばれた化合物である請求の

範囲第 8 項に記載の化合物またはその塩。

10. 一般式 (I)



〔式中、Rはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²はNHR³またはSO₂NR⁴R⁴を示す。但し、R³はSO₂、R⁵を示す。R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R⁴を示す。また、R⁴およびR⁴は同一かもしくは互いに異なっている。R⁶は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R⁶は水素原子で、R⁷あるいはR⁸のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R⁷およびR⁸はいずれも水素原子で、R⁹は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1は、不斉炭素原子を示し、*2は、R⁶が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

11. 化合物が、N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-アミノフェニル]メタ

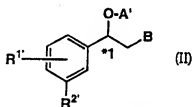
ンスルホンアミド；N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エテルアミノ]-1-メトキシエテル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミドからなる群より選ばれた化合物である請求の範囲第10項に記載の化合物またはその塩。

12. 請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

13. 請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とし、該有効成分と医薬上許容される担体とを含有する医薬組成物である請求の範囲第12項に記載の医薬。

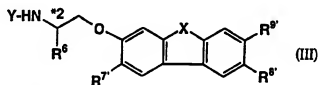
14. 医薬が、糖尿病、肥満、または高脂血症のいずれかの治療または予防剤である請求の範囲第12項に記載の医薬。

15. 一般式 (II)

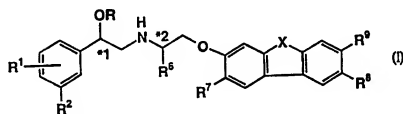


〔式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、保護基Aで保護された水酸基、アセチル基で保護されたアミノ基またはアセチル基で保護されたヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、水酸基の保護基A'で保護されたヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R⁴またはニトロ基を示す。但し、R³はアミノ基の保護基、メチル基、SO₂R⁴、ホルミル基またはCONHR⁴を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R⁴を示す。また、R⁴およびR⁴は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベン

シル基を示す。R^{4'}は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R⁸は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。A'は水酸基の保護基を示し、Bは臭素原子あるいはヨウ素原子を、*1は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物と一般式(III)



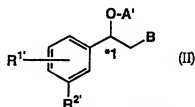
[式中、Yは水素原子を意味し、R⁸は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R^{4'}は水素原子で、R^{7'}あるいはR^{4'}のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R^{7'}およびR^{4'}はいずれも水素原子で、R^{4'}は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。*2は、R⁸が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物とを反応させ、保護基A(但し、R¹がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、A'、A''、A'''およびR^{3'}におけるアミノ基の保護基あるいはR^{1'}におけるアセチル保護基を脱保護することを特徴とする、一般式(1)



[式中、Rは水素原子を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴、R^{4'}またはニトロ基を示す。但し、R

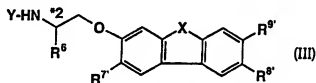
³ は水素原子、メチル基、SO₂ R⁵、ホルミル基またはCONHR⁴を示す。
 また、Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R³ は水素原子で、R³ あるいはR³ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R³ およびR³ はいずれも水素原子で、R³ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。R⁴、R⁴、R⁵、R⁵、R⁵、*1 および*2 は、前記とそれぞれ同じ意味を示す。] で示される化合物またはその塩の製造法。

16. 一般式 (II)



[式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、保護基Aで保護された水酸基、アセチル基で保護されたアミノ基またはアセチル基で保護されたヒドロキシメチル基を示し、R² はSO₂ NR⁴ R⁴ またはニトロ基を示す。A' は水酸基の保護基を示し、R⁴ およびR⁴ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示し、Bは臭素原子あるいはヨウ素原子を、*1 は不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物。

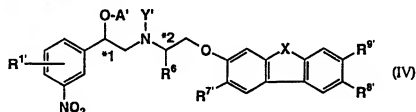
17. 一般式 (III)



[式中、Yは水素原子あるいはアミンの保護基を意味し、R⁶ は水素原子あるいは

は低級アルキル基を示す。Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R^{1'}は水素原子で、R^{7'}あるいはR^{8'}のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R^{7'}およびR^{8'}はいずれも水素原子で、R^{1'}は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。*2は、R⁶が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物。

18. 一般式 (IV)



[式中、R^{1'}は水素原子、ハロゲン原子、保護基Aで保護された水酸基、アセチル基で保護されたアミノ基またはアセチル基で保護されたヒドロキシメチル基を示し、R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Y'は水素原子またはアミンの保護基を意味し、Xは、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、Xが二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、R^{1'}は水素原子で、R^{7'}あるいはR^{8'}のいずれか一方が水素原子で、他方はアセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。また、Xがメチレン基の場合は、R^{7'}およびR^{8'}はいずれも水素原子で、R^{1'}は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。A'は水酸基の保護基を示し、*1は不斉炭素原子を、*2は、R⁶が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. ⁶ C07C311/37, 311/08, 311/13, 307/10, C07D209/88, 307/91, 333/76, A61K31/40, 31/34, 31/38, 31/135, 31/18, 31/165 // C07M7:00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. ⁶ C07C311/37, 311/08, 311/13, 307/10, C07D209/88, 307/91, 333/76, A61K31/40, 31/34, 31/38, 31/135, 31/18, 31/165 // C07M7:00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 59, No. 11, (1986), Takeshi Negoro, et al. "Bromochlorination of Alkenes with Dichlorobromate(1-) Ion. V." p. 3519-3522	16
X	JP, 54-73751, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), June 13, 1979 (13. 06. 79), Claim 2 & DE, 2843016, A1 & US, 4217305, A	16
X	JP, 52-89632, A (Valeas S.R.L., Industria Chimica e Farmaceutica), July 27, 1977 (27. 07. 77), Claim 4 & DE, 2651750, A1 & US, 4252824, A	16
A	JP, 61-63667, A (Beecham Group PLC.) April 1, 1986 (01. 04. 86) & EP, 171702, A1	1 - 18
A	JP, 53-111029, A (Allen and Hanbaries Ltd.), September 28, 1978 (28. 09. 78)	1 - 18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date of the document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search March 24, 1997 (24. 03. 97)		Date of mailing of the international search report April 1, 1997 (01. 04. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03689

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& DE, 2803688, A1 & US, 4140713, A	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07C311/37, 311/08, 311/13, 307/10, C07D209/88, 307/91, 333/76, A61K31/40, 31/34, 31/38, 31/135, 31/18, 31/165 // C07M7:00									
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07C311/37, 311/08, 311/13, 307/10, C07D209/88, 307/91, 333/76, A61K31/40, 31/34, 31/38, 31/135, 31/18, 31/165 // C07M7:00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの									
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE									
C. 関連すると認められる文献									
引文文献の カテゴリ*	<table border="1"> <thead> <tr> <th>引文文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 特許の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 59, no. 11, (1986) Takeishi Negero, et al. Bromochlorination of Alkenes with Dichlorobromate (1-) Ion V. J. p. 3519-3522</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>X J. P. 54-73751, A (山之内製薬株式会社), 13. 6月. 1979 (13 . 06. 79). 請求項2&DE, 2843016, A1&US, 4217305, A</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>X J. P. 52-89632, A (バエス・エス・アール・エル・インダストリア・キ ミカ・エ・ファーマシューチカ), 27. 7月. 1977 (27. 07. 77). 請 求項4&DE, 2651750, A1&US, 4252824, A</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>	引文文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 特許の範囲の番号	X Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 59, no. 11, (1986) Takeishi Negero, et al. Bromochlorination of Alkenes with Dichlorobromate (1-) Ion V. J. p. 3519-3522	16	X J. P. 54-73751, A (山之内製薬株式会社), 13. 6月. 1979 (13 . 06. 79). 請求項2&DE, 2843016, A1&US, 4217305, A	16	X J. P. 52-89632, A (バエス・エス・アール・エル・インダストリア・キ ミカ・エ・ファーマシューチカ), 27. 7月. 1977 (27. 07. 77). 請 求項4&DE, 2651750, A1&US, 4252824, A	16
引文文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 特許の範囲の番号								
X Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 59, no. 11, (1986) Takeishi Negero, et al. Bromochlorination of Alkenes with Dichlorobromate (1-) Ion V. J. p. 3519-3522	16								
X J. P. 54-73751, A (山之内製薬株式会社), 13. 6月. 1979 (13 . 06. 79). 請求項2&DE, 2843016, A1&US, 4217305, A	16								
X J. P. 52-89632, A (バエス・エス・アール・エル・インダストリア・キ ミカ・エ・ファーマシューチカ), 27. 7月. 1977 (27. 07. 77). 請 求項4&DE, 2651750, A1&US, 4252824, A	16								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引文文献のカテゴリ 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際公開日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に賛成を提示する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」国際公開日前で、かつ優先権の主張の基礎となる国際									
国際調査を完了した日 24. 03. 97									
国際調査報告の発送日 01.04.97									
国際調査機関の名称及び優先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区蔵前3丁目4番3号									
特許庁審査官 (権限のある職員) 西川 和子 印: 4H 7419 電話番号 03-3581-1101 内線 3444									

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び/または 該文献が関連するときは、その関連する箇所を表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 61-63667, A (ビーチャム・グループ・ビーエルシー), 1. 4月, 1986 (01. 04. 86) & EP, 171702, A1	1-18
A	JP, 53-111029, A (アレン・アンド・ヘンバリーズ・リミテッド), 28. 9月. 1978 (28. 09. 78) & DE, 2803688, A1 & US, 4140713, A	1-18